

Les variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 1^{er} février 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

KISSEL (Pierre)

Ancien Interne des Hôpitaux
Chef de Clinique médicale à la Faculté
Préparateur de Bactériologie

né le 10 juillet 1906, à Zongouldak (Turquie d'Asie)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. de LAVERGNE, Professeur. . . .	Président.
		RICHON, Professeur	Juges.
		COLLIN, Professeur. . . .	
		ABEL, Agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, Rue de Solignac
1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Les variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës dues aux microbes hémolytiques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 1^{er} février 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

KISSEL (Pierre)

Ancien Interne des Hôpitaux
Chef de Clinique médicale à la Faculté
Préparateur de Bactériologie

né le 10 juillet 1906, à Zongouldak (Turquie d'Asie)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. de LAVERGNE, Professeur.	Président.
		RICHON, Professeur	Juges.
		COLLIN, Professeur.	
		ABEL, Agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

28, Rue de Solignac

1934

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, $\star$, I $\odot$

WEISS, O $\star$, I $\odot$; BOUIN, O $\star$, I $\odot$

ANCEL, $\star$, I $\odot$; GARNIER, $\star$, I $\odot$; MACÉ, $\star$, I $\odot$; P. PARISOT, O $\star$, I $\odot$

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. HOCHÉ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. ETIENNE, O $\star$, I $\odot$.
Physique	M. DUFOUR, $\star$, I $\odot$.
Clinique des maladies syphilit. et cutanées..	M. L. SPILLMANN, O $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRELICH, $\star$, I $\odot$.
Physiologie	M. LAMBERT, $\star$, I $\odot$.
Clinique obstétricale et d'accouchements....	M. FRUHNSHOLZ, O $\star$, I $\odot$.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, $\star$, I $\odot$.
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, $\star$, I $\odot$.
Histologie	M. COLLIN, $\star$, I $\odot$.
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, $\star$, I $\odot$.
Clinique médicale	M. RICHON, $\star$, I $\odot$.
Chimie médicale	M. ROBERT, $\star$, I $\odot$.
Thérapeutique	M. PERRIN, $\star$, I $\odot$.
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, C $\star$, I $\odot$.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, $\star$, I $\odot$.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, $\star$, A $\odot$.
Hydrologie	M. SANTENOISE, A $\odot$, $\odot$.
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSADE, $\star$, I $\odot$.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$.
Histoire naturelle et parasitologie.....	M. G. THIRY, $\star$, I $\odot$ Pr. sans chaire.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Pharmacologie	M. M. PERRIN, $\star$, I $\odot$, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses (I).....	M. P. SIMONIN, I $\odot$, agrégé.
Pathologie générale.....	M. P. SIMONIN, I $\odot$, agrégé.
Clinique gynécologique.....	M. A. BINET, $\star$, I $\odot$, agrégé libre.
Pathologie externe.....	M. GUILLEMIN, A $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. DE LAVERGNE, $\star$, I $\odot$, professeur
Propédeutique dermatologique.....	M. WATRIN, $\star$, I $\odot$, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Accouchements (cours théorique)	M. JOB, $\star$, I $\odot$, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, $\star$, A $\odot$, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A $\odot$, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, $\star$, A $\odot$, agrégé.
Anatomie et médecine légale.....	M. MUTEL, $\star$, I $\odot$, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. HAMEL, $\star$, docteur.
Education physique (I).....	M. L. MERKLEN, $\odot$, agrégé.
Physiologie du travail.....	M. L. MERKLEN, A $\odot$, agrégé.
Clinique neurologique (I).....	M. MICHON, docteur.
Propédeutique O.-R.-L. (I).....	M. AUBRIOT, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. LAMY, $\star$, I $\odot$.	MM. DROUET, A $\odot$.	MM. MERKLEN, A $\odot$.
MUTEL, $\star$, I $\odot$.	SIMONIN, A $\odot$.	CHALNOT.
VERMELIN, $\star$.	MELNOTTE.	BODART.
GUILLEMIN, A $\odot$.	WOLFF.	FLORENTIN.
ABEL, $\star$, A $\odot$.	POURCINES.	

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, $\star$, I $\odot$; S. REMY, I $\odot$; BUSQUET, I $\odot$; JOB, $\star$, I $\odot$.
M. FAIRISSE, I $\odot$; BINET, $\star$, I $\odot$; BARTHÉLEMY, $\star$, I $\odot$; WATRIN, $\star$, I $\odot$

M. E. TRIBOLET, I $\odot$, Secrétaire.

(I) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A la mémoire de mon Grand-Père

Le Professeur Gabriel GUÉRIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Professeur de Toxicologie et d'Analyse chimique
à l'Ecole Supérieure de Pharmacie

A mes Parents

A mes Amis

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur V. DE LAVERGNE

Professeur de Bactériologie
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Juges:

Monsieur le Professeur L. RICHON

Professeur de Clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur R. COLLIN

Professeur d'Histologie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

Monsieur le Professeur agrégé E. ABEL

Chargé du cours de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

PRÉFACE

Ces lignes que je place au début de ce travail sont pour moi les plus douces et les plus agréables à écrire.

Ma thèse terminée, je puis jeter un regard en arrière et songer avec gratitude à tous ceux qui ont facilité ma tâche ou ont concouru à me rendre capable de l'accomplir.

A mes Maîtres, à mes chers Professeurs qui, par leurs conseils, leur inspiration ou leurs leçons, m'ont permis d'entreprendre et de mener à bien cette étude, j'adresse, en cette première page, tous mes remerciements.

Elève reconnaissant, je leur dédie cette thèse.

A M. le Professeur COLLIN dont j'ai eu l'honneur d'être, si longtemps, le préparateur et qui, par sa haute science, m'a rendu si attrayantes les études histologiques.

A M. le Professeur CORNIL, qui m'a initié aux recherches passionnantes de la neurologie et dont l'âme enthousiaste savait rendre l'enseignement si vivant.

A M. le Professeur RICHON dont je puis apprécier chaque jour les savantes leçons et qui, au chevet de

ses malades comme en sa chaire professorale, sait faire preuve, à la fois, d'une profonde expérience médicale et d'une vaste érudition.

A M. le Professeur DE LAVERGNE, enfin, maître éminent qui a bien voulu inspirer et diriger ma thèse, et qui trouvera ici l'hommage de ma profonde reconnaissance et de mon admiration. Ce n'est pas sans émotion que je puis me rappeler, en effet, avec quelle constante sollicitude il s'est occupé de mes travaux qu'il a facilités de toutes manières; quelle impulsion sa haute intelligence et sa pénétrante intuition ont donnée à mes efforts et quel appui il m'a apporté au cours d'expériences difficiles et parfois décevantes.

Je tiens aussi à adresser un souvenir reconnaissant à M. le Professeur ABEL, qui m'a souvent associé à ses travaux et dont les conseils m'ont été si utiles; à M. le Professeur WATRIN, qui, au Laboratoire d'Histologie, m'a témoigné beaucoup de sympathie; à M. le Professeur SIMONIN, dont j'ai été l'interne; à M. le Professeur DROUET, qui m'a prouvé sa grande bienveillance en me choisissant comme collaborateur.

Je serais ingrat si je ne trouvais place en ces lignes pour remercier MM. les Professeurs LAMBERT et SANTENOISE, qui m'ont fourni des sujets d'expériences, m'ont ouvert leurs laboratoires et m'ont assuré le concours de leurs aimables et savants collaborateurs: M^{lle} HENNEQUIN, MM. HARMAND et CHEVILLOT; MM. STANKOFF et VIDACOVITCH.

Je le serais également si je pouvais oublier ici M^{lle} LEPOIRE, dont l'intelligente méthode de travail

et l'assidu labeur apportèrent à mes expériences une aide si précieuse.

J'adresse enfin mes remerciements amicaux à mes camarades BICHAT et AUBRY, qui ont effectué pour moi de nombreuses prises de sang, SIMONIN et COUILLAUT, qui m'ont aidé dans l'exécution des multiples dosages nécessités par cette thèse.

Les variations de la cholestérolémie
au cours des infections aiguës
dues aux microbes hémolytiques

INTRODUCTION

Si nous examinons le tracé de la cholestérolémie au cours d'une infection aiguë à microbe hémolytique, que voyons-nous?

Prenons comme exemple le cas d'un homme jeune, vigoureux, sans tares pathologiques, atteint d'un érysipèle de la face; suivons, par des dosages successifs du cholestérol sanguin, l'évolution de la maladie, depuis l'apparition de la plaque érysipélateuse jusqu'à la guérison et à la convalescence. Nous constatons que le tracé de la courbe (Fig 1) se divise nettement en trois parties: tout d'abord, une phase d'hypercholestérolémie, brève, correspondant aux premiers jours de l'infection. Rapidement, la courbe fléchit; l'hypocholestérolémie s'installe et se prolonge durant toute la période d'état de la maladie. Enfin, à la convalescence, le taux du cholestérol sanguin se relève, atteint la normale, puis la dépasse en une phase d'hypercholestérolémie plus ou moins longue.

Dans l'ensemble, la courbe que nous venons de tracer reproduit la description donnée par CHAUFFARD, G. LAROCHE et GRIGAUT, dans leurs travaux sur les variations de la cholestérinémie au cours de l'infection. Ces auteurs ont établi, en effet, en 1911, qu'à la période d'état des maladies aiguës, se produit

une hypocholestérinémie plus ou moins accusée, suivie, à la défervescence, d'une hypercholestérinémie

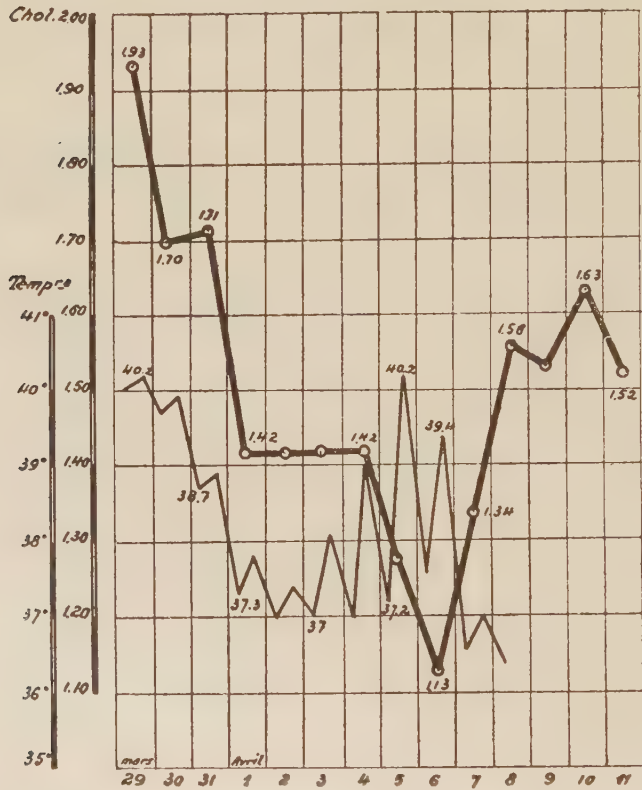


FIG. I
Da C. — Erysipèle de la face

secondaire; ces faits ont été vérifiés, de toutes parts, en France et à l'étranger, et nos recherches personnelles ne font que les confirmer.

Nous n'apportons de modifications au schéma, classique depuis CHAUFFARD, qu'en ce qui concerne le début de la courbe de cholestérolémie. Au cours des infections aiguës à microbes hémolytiques que nous avons étudiées — érysipèle, abcès de l'amygdale, mastoïdite — nous avons observé, quand nos dosages étaient effectués dès les premiers jours de la maladie, une phase d'hypercholestérolémie de deux, trois ou quatre jours, précédant le fléchissement de la courbe que l'on constate à la période d'état.

Comment peut-on expliquer ces variations successives de la courbe du cholestérol sanguin?

D'après CHAUFFARD, elles sont liées étroitement aux modifications successives de la résistance de l'organisme : « L'hypocholestérinémie de la période d'état coïncide avec la période de moindre résistance de l'individu; au contraire, au début de la convalescence, au moment où l'organisme se libère de l'infection, l'hypercholestérinémie apparaît ». La cholestérine joue donc, au cours de l'infection, un rôle antitoxique et préside, d'une manière qui reste à déterminer, à l'établissement de l'immunité.

Cette explication, trop nettement téléologique, ne saurait nous satisfaire. Sans doute, le cholestérol peut atténuer certaines toxines; mais il n'est pas légitime de parler de son action antitoxique générale; il est possible qu'il contribue à la défense de l'organisme, mais on ne saurait, sans une exagération manifeste, faire dépendre ses variations, au cours de l'infection, des aspects successifs de la lutte entre l'individu et son agresseur microbien.

Pour nous, disons-le tout de suite, les trois phases de la courbe du cholestérol sanguin, au cours des infections à microbes hémolytiques, s'expliquent par l'intervention de trois facteurs qui prennent successivement la prépondérance : au début, l'hémolyse ; à la période d'état, la fièvre ; à la convalescence, l'hépatite toxi-infectieuse.

Pour aboutir à ces conclusions, nous adopterons, dans notre exposé, l'ordre suivant :

Le premier chapitre sera consacré à l'étude expérimentale, « in vitro », de l'hémolyse microbienne, considérée comme facteur de cholestérologénèse.

Nous envisagerons, de ce point de vue, l'action, variable, de divers microbes hémolytiques et de leurs toxines.

Au cours de cette revue, nous verrons que certains de ces germes (bacille *Perfringens*, *Streptocoque*), sont capables de provoquer, outre la libération du cholestérol de l'hématie, un phénomène inverse de disparition du cholestérol, dont nous serons amené ainsi à étudier les causes et le mécanisme.

Dans notre deuxième chapitre, nous étudierons expérimentalement l'infection aiguë hémolytique ; celle-ci engendre, chez le lapin, une courbe continue d'hypercholestérolémie.

Nous verrons que si l'hémolyse, par les microbes ou par leurs toxines, intervient dans le déterminisme de ce tracé, elle ne suffit pas pour l'expliquer complètement. Ephémère, elle ne rend compte de l'hypercholestérolémie qu'au début. Ensuite, apparaît un autre facteur : l'hépatite ; de cette lésion du foie, constante

dans la maladie infectieuse expérimentale, nous apporterons les preuves histologiques et nous étudierons le mode de production.

L'étude de l'infection humaine occupera notre dernier chapitre. Si, à la période d'état de la maladie, la courbe cholestérolémique de l'homme s'oppose au tracé réalisé par l'infection, chez l'animal; si elle se caractérise par de l'hypocholestérolémie, alors que l'on constate de l'hypercholestérolémie chez le lapin, c'est parce que, chez l'homme, un facteur nouveau intervient: la fièvre. Nous montrerons que la diminution du cholestérol sanguin est une conséquence de l'hyperthermie, qu'elle fait partie du cortège des modifications humorales déterminées par l'état fébrile.

La fièvre agit sans doute par des mécanismes divers dont nous ferons l'exposé.

Mais si, chez l'homme, l'influence de l'élévation de la température « éclipse », pour un temps, celles de l'hémolyse et de l'hépatite, ces dernières n'en jouent pas moins un rôle important dans les variations de la cholestérolémie.

En particulier, l'hypercholestérolémie initiale dépend, comme nous le verrons, de l'hémolyse; l'hypercholestérolémie de la convalescence, de l'insuffisance hépatique qui se traduit également par d'autres symptômes, cliniques ou humoraux. Nous verrons la fréquence, l'importance et la durée de cette atteinte du foie, au cours d'affections, même bénignes et brèves.

CHAPITRE PREMIER

Hémolyse microbienne et cholestérogenèse Etude " in vitro "

PREMIÈRE PARTIE

HÉMOLYSE MICROBIENNE ET CHOLESTÉROLOGENÈSE

Le cholestérol se trouve dans le sang, à la fois dans les éléments figurés et dans le plasma ; il y est soit libre, soit à l'état d'éthers-sels des acides oléique et palmitique ; c'est ainsi que, dans le sérum, le taux moyen du cholestérol, chez l'homme, est de 1 gr. 50 par litre, dont le quart ou le cinquième seulement est à l'état libre ; chez la femme, le chiffre de la cholestérolémie est légèrement plus élevé : 1 gr. 60 à 1 gr. 80 pour 1.000. Les globules rouges renferment environ 1 gr. 45 de cholestérol par litre, presque entièrement à l'état libre.

Quand un processus hémolytique quelconque amène la détérioration de l'hématie, le phénomène le plus

visible que cette altération détermine est le départ de l'hémoglobine hors du globule rouge.

En pratique, l'intensité de cette diffusion mesure le degré de l'hémolyse.

Le pigment, ainsi libéré, vient enrichir le milieu ambiant : le passage en excès des matériaux pigmentaires dans le plasma sanguin, détermine, à l'état pathologique, l'hypercholémie des ictères hémolytiques ; mais, même à l'état physiologique, cet apport hémoglobinique n'est pas négligeable ; on sait, d'après des expériences déjà anciennes de QUINCKE, qu'en 24 heures, un vingtième de la masse des hématies est détruit ; la libération d'hémoglobine qui en résulte, provoque un « ictère physiologique », se traduisant, d'après CHABROL, par une cholémie de 15 milligrammes par litre en moyenne.

Mais, la diffusion de l'hémoglobine ne représente qu'une part, qu'un aspect de l'hémolyse ; en réalité, le terme hémolyse signifie destruction de l'hématie ; au cours de la désintégration du globule rouge, toutes les substances qui entrent dans la constitution de ce dernier peuvent être mises en liberté ; leur libération est simplement plus ou moins difficile, suivant que leur liaison avec le stroma globulaire est plus ou moins étroite.

D'autres substances que le pigment peuvent donc, sans aucun doute, être déversées, par la lyse des hématies, dans le torrent circulatoire.

D'après GILBERT, CHABROL et BÉNARD, l'anémie qui accompagne certains ictères infectieux — ictère spirochétosique, fièvre bilieuse hémoglobininurique —

s'explique, en partie, par l'hémolyse qui libère les protides de l'hématie. LOEPER et MERKLEN ont attiré l'attention sur l'hyperthiémie des septicémies à bacille *Perfringens*, due à la lyse globulaire et à la mise en liberté des déchets soufrés qui en résulte. N'en serait-il pas de même pour le cholestérol? La désintégration de l'hématie ne pourrait-elle pas provoquer la libération des lipoides qui constituent son stroma? Sans doute, les phénomènes sont complexes: le métabolisme du cholestérol est encore obscur, le siège même de l'hémolyse variable (sang, rate, foie, etc...). Aussi, conçoit-on aisément que le cholestérol, pouvant être, suivant les cas, mis en réserve dans des organes ou éliminé par le foie, la destruction globulaire n'engendrera pas inéluctablement l'hypercholestérolémie. Il nous paraît cependant nécessaire de prendre en considération cette cause d'augmentation du cholestérol plasmatique. KUSUMOTO l'a fait, au cours de l'intoxication par la toluylène-diamine, mais ses expériences sont discutables, car la toluylène-diamine est un poison du foie en même temps qu'un poison du sang, et l'hépatite toxique peut modifier le taux du cholestérol sanguin.

Après KUSUMOTO, aucun auteur n'a envisagé, à notre connaissance, les rapports qui peuvent exister entre hémolyse et hypercholestérolémie: la cholestérologénèse par hémolyse reste à étudier.

Et pourtant, la physiologie et la pathologie montrent que, fréquemment, ces deux phénomènes coïncident.

Au cours de la grossesse, par exemple, on sait l'importance de la destruction sanguine; la femme

enceinte, a dit BAR, est en état d'hémolyse continuelle; cette hémolyse explique, pour une part, la cholémie physiologique de la gravidité; n'expliquerait-elle pas également, en partie, l'hypercholestérolémie, mise en relief par les recherches de CHAUFFARD et Guy LAROCHE.

NEUMANN et HERMANN, GONALONS ont observé l'hypercholestérinémie pendant la menstruation. Cette augmentation du cholestérol sanguin s'explique aisément par la fonction cholestérinogénique du corps jaune étudiée par CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT. Faisons remarquer toutefois que les cellules glandulaires du corps jaune ne font peut-être que reprendre et remettre en circulation le cholestérol qui provient de l'hémorragie ovulaire.

A l'état pathologique, BAIZE et MAYER ont constaté, au cours d'une septicémie puerpérale à bacilles *Perfringens*, une augmentation notable de la résistance des hématies; ce phénomène, paradoxal en apparence, s'expliquerait fort bien par une augmentation du cholestérol plasmatique, due à un apport globulaire. L'hypercholestérolémie, réalisée par l'hémolyse déterminerait, en retour, l'hypermécanisme des hématies survivantes et assurerait ainsi la protection de ces dernières contre le processus hémolytique microbien.

Nous n'insisterons pas. Ces quelques exemples suffisent à suggérer l'idée que, lors de la destruction du globule rouge, au cours de l'hémolyse, le cholestérol que ce globule renfermait est libéré et se répand dans le milieu ambiant.

Nous allons essayer maintenant d'apporter confirmation de cette hypothèse, et, du point de vue qui nous intéresse, montrer qu'expérimentalement, *in vitro*, la destruction des hématies par un microbe ou par une toxine microbienne, enrichit en cholestérol le milieu où ces hématies se trouvaient en suspension.

I. — Hémolyse microbienne

TECHNIQUE

On recueille stérilement, par ponction veineuse, chez l'homme ou chez l'animal (mouton), une certaine quantité de sang rendu incoagulable par addition de citrate de soude ou défibriné par agitation avec des perles de verre.

On déplasmatisé ensuite les hématies par centrifugation, et on les lave à deux reprises avec de l'eau physiologique. On obtient ainsi un certain volume de globules rouges à l'état humide, c'est-à-dire en suspension dans une quantité très minime d'eau physiologique. La déplasmatisation des hématies n'est d'ailleurs pas absolument nécessaire, nos dosages étant toujours effectués par comparaison avec un tube témoin. Aussi, ces manipulations successives étant délicates et compromettant la stérilité indispensable des expériences, nous avons opéré, la plupart du temps, sur du sang défibriné ou citraté. Ce dernier procédé nous a d'ailleurs paru préférable, car il traumatise moins les globules rouges que l'agitation avec des perles de verre.

Nous mélangeons donc un volume déterminé — par exemple 3 cc. — d'hématies à une quantité également déterminée — par exemple 10 cc. — d'un milieu liquide, dans une série de tubes à essais. Parmi ceux-ci, les uns sont ensemencés avec le microbe hémolytique à étudier; les autres serviront de témoins; tous sont placés à l'étuve, à 37°.

Lorsque l'hémolyse s'est produite, nous centrifugeons les tubes pour les débarrasser des corps microbiens et des hématies, et nous dosons comparative-ment le cholestérol sur le liquide surnageant, dans les tubes de culture, et dans les tubes témoins.

Au début de nos recherches, nous effectuions nos dosages lorsque l'hémolyse nous paraissait assez intense, par conséquent après un séjour à l'étuve variable, suivant que le processus hémolytique avait été plus ou moins précoce. Nous avons rapidement constaté que, pour des raisons que nous exposerons plus loin, il était indispensable de suivre par des dosages successifs du cholestérol le développement du processus d'hémolyse, d'établir, en un mot, la courbe du contenu en cholestérol de nos tubes, en fonction de leur temps de séjour à l'étuve.

Toutes nos expériences ont donc été ainsi effectuées et comportent une série de dosages comparatifs, échelonnés d'un jour — ou même, dans certains cas, de douze heures — jusqu'à cinq, sept ou dix jours, suivant les cas.

Le cholestérol a été dosé par le procédé colorimétrique de GRIGAUT, dont nous ne décrirons pas la technique, aujourd'hui classique. Toutefois, nous in-

sisterons sur ce fait que pour avoir, avec cette méthode, des résultats valables, il est nécessaire d'opérer toujours dans des conditions rigoureusement semblables : la répartition des divers réactifs, en particulier de l'acide sulfurique, doit être faite en employant toujours les mêmes pipettes.

Nous pratiquons l'examen des solutions au colorimètre de Duboscq, après un séjour de trente minutes à l'obscurité. La lecture doit être rapide, pour éviter les variations de teinte, et faites dans une chambre à demi-obscur, afin de donner à l'œil le maximum de sensibilité. Nous utilisons, pour l'éclairage du colorimètre, une source lumineuse artificielle, d'intensité constante, placée à l'infini. Dans ces conditions, la méthode de Grigaut donne des résultats précis ; toutefois, pour contrôle, un certain nombre de dosages ont été effectués par la méthode d'Autenrieth et Funck, qui fait précéder l'extraction chloroformique du cholestérol d'une saponification à chaud par la potasse (1).

Les résultats obtenus ont été analogues.

Les microbes dont nous avons utilisé le pouvoir hémolytique ont été les suivants : *Proteus*, *pseudovibrion cholérique*, *anthracoïdes*, *streptocoque* et *bacille Perfringens*.

Pour chacun d'eux, nous avons répété plusieurs fois, avec des variantes, nos expériences. Nous avons particulièrement multiplié ces dernières pour le *streptocoque* et le *bacille Perfringens*, tous deux agents

(1) Pour plus de détails sur les divers procédés de dosage du cholestérol, consulter la thèse de FRECHIN (Pharmacie), Nancy, 1927.

hémolytiques puissants, le premier, aérobie, l'autre anaérobie, à cause de leur pouvoir pathogène expérimental et de l'importance des infections qu'ils déterminent chez l'homme.

Envisageons successivement les résultats obtenus avec chacun de ces microbes.

1° *Proteus*: Cinq tubes, contenant un mélange de 3 cc. de sang défibriné et de 10 cc. de bouillon ordinaire, sont ensemencés avec du *Proteus* et mis à l'étuve à 37°, avec cinq tubes témoins.

Après 24 heures, le *Proteus* produit une hémolyse intense dont la teinte ne s'accroît pas sensiblement par la suite.

Les dosages du cholestérol sont effectués après un, deux, trois et huit jours d'étuve. Les résultats en sont figurés sur la courbe ci-contre (fig. 2), obtenue en portant en abscisses les temps, et en ordonnées le taux du cholestérol des tubes de culture (T_1) et des tubes témoins (T_2). En même temps, est établi le rapport :

$$\frac{\text{cholestérol du tube de culture}}{\text{cholestérol du tube témoin}} = \frac{T_1}{T_2}$$

L'analyse de ces courbes montre que les tubes ensemencés avec le *Proteus* présentent un enrichissement notable en cholestérol par rapport aux tubes témoins : le rapport :

$$\frac{\text{cholestérol du tube } Proteus}{\text{cholestérol du tube témoin}}$$

est constamment supérieur à 1.

Cet accroissement est précoce; il atteint, dès la vingt-quatrième heure, son maximum: 72 %; le taux du cholestérol du tube de *Proteus* demeure ensuite en

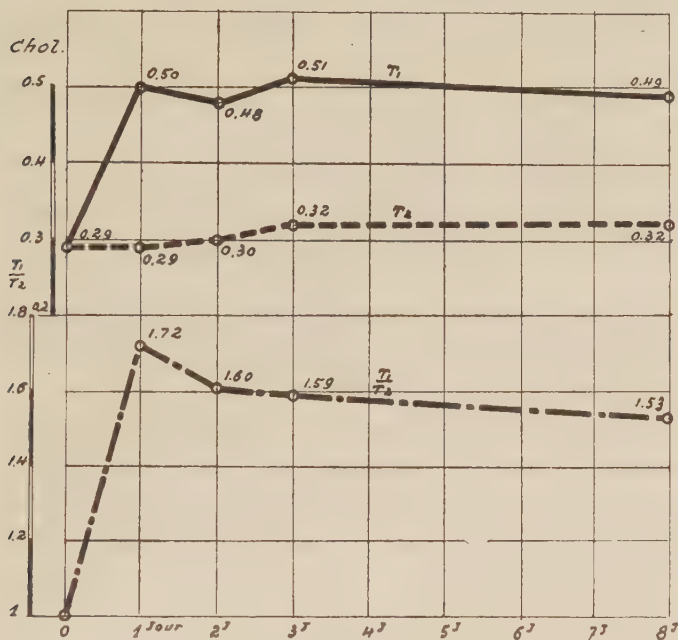


FIG. 2

Proteus. — Culture en 10 cc. bouillon + 3 cc. sang défibriné
 T_1 , cholestérol de la culture; T_2 , cholestérol du témoin

plateau: 0 gr. 50 à un jour, 0 gr. 48 à deux jours, 0 gr. 51 à trois jours, 0 gr. 49 à huit jours.

In vitro, la destruction du globule rouge par le *Proteus* libère une quantité importante de cholestérol: hémolyse et cholestérolgénèse vont de pair.

Avant d'aller plus loin, éliminons l'hypothèse qui ferait dépendre l'enrichissement en cholestérol des tubes de culture, non de l'hémolyse, mais de la présence des corps microbiens.

Cette objection n'est pas valable, pour les raisons suivantes :

Nos dosages sont effectués sur des tubes centrifugés, c'est-à-dire débarrassés des microbes.

En admettant que la centrifugation ait été incomplète, ou que les microbes aient abandonné au milieu le cholestérol qu'ils renfermaient, nous nous sommes assuré :

1° Que le culot de centrifugation d'une culture microbienne ne renfermait pas de cholestérol décelable par la méthode de Grigaut.

2° Que l'ensemencement du *Proteus* en milieu cholestérolé (10 cc. de bouillon ordinaire + 2 cc. de sérum sanguin) ne provoquait aucun accroissement du taux du cholestérol par rapport aux tubes témoins, dosages pratiqués après quatre, sept et dix jours d'étuve.

C'est donc bien à la libération du cholestérol des hématies qu'est due l'augmentation du taux de ce lipoïde dans le milieu de culture, au cours de la première expérience d'hémolyse par le *proteus* que nous avons rapportée.

2° *Vibron pseudo-cholérique*. — Dans nos expériences, le pouvoir hémolytique du *vibron pseudo-cholérique* s'est montré inconstant ; l'hémolyse, quand elle se produit, est, en général, faible et débute tardi-

vement, après trois jours d'étuve environ. Tous ces faits sont classiques.

Dans quelques-uns de nos essais, nous avons obtenu cependant une hémolyse assez intense ; mais, même

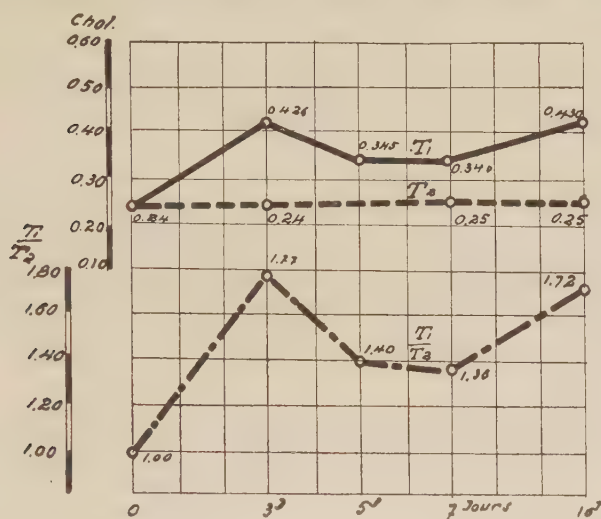


FIG. 3

Vibron pseudo-cholérique

Culture en 10 cc. bouillon + 3 cc. sang défibriné

T_1 , cholestérol de la culture ; T_2 , cholestérol du témoin

dans ces cas, il existait des différences sensibles dans le degré de l'hémolyse des tubes de culture d'une même série, bien que ces derniers eussent étéensemencés de la même façon et placés dans les mêmes conditions de séjour à l'étuve.

Parallèlement, l'enrichissement des tubes de vibron pseudo-cholérique en cholestérol est, en géné-

ral, modéré; il ne se produit pas avant le troisième jour d'étuve; d'un jour à l'autre enfin, il subit de fortes variations en correspondance avec les inégalités de l'hémolyse.

Par exemple, dans un cas (fig. 3), la cholestérogénèse, de 77 % au troisième jour, s'abaisse à 40 et 36 % au cinquième et septième jour, pour remonter à 72 % au dixième jour d'étuve.

3° *Bacillus anthracoides*. — Au cours de nos recherches, nous avons isolé un microbe doué d'un pouvoir hémolytique intense. Le tube de culture originel, totalement hémolysé, renfermait 0 gr 66 de cholestérol au litre, tandis que le témoin n'en contenait que 0 gr. 25.

Les caractères morphologiques et cultureux du microbe ont montré qu'il s'agissait d'un anthracoides.

Malheureusement, ce pouvoir hémolytique s'est considérablement atténué au cours des repiquages et nous avons abandonné l'étude de ce microbe après quelques séries d'expériences.

Les résultats ont été analogues à ceux obtenus avec le vibron pseudo-cholérique: hémolyse variable selon les tubes, en général peu intense, mais débutant précocement. Variations parallèles du cholestérol, accroissement modéré de son taux, oscillant entre 20 et 30 % dans la plupart des cas (fig. 4).

En conclusion, pour le vibron pseudo-cholérique et l'anthracoides, comme pour le proteus, hémolyse et cholestérogénèse vont de pair: Faiblement hémoly-

tiques, les souches que nous avons utilisées, n'ont déterminé qu'une cholestérogénèse minime.

4° *Streptocoque*. — L'hémolysine streptococcique est intense et, d'après les auteurs, précoce.

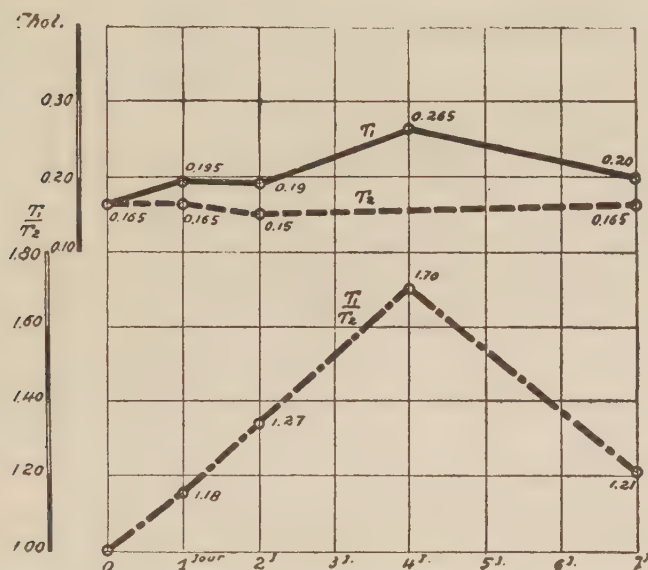


FIG. 4

Bacillus anthracoides

Culture en 10 cc. bouillon + 3 cc. sang défibriné

T_1 , cholestérol de la culture ; T_2 , cholestérol du témoin

Nos recherches apportent une double confirmation de ces faits : l'hémolyse est souvent importante après douze heures d'étuve ; dans la courbe que nous publions (fig. 5), elle s'accompagne déjà d'un accroisse-

ment cholestérolique de 62 %; par la suite, l'hémo-lyse se développe; elle atteint en général son maxi-mum en un ou deux jours; le taux du cholestérol s'accroît et peut parvenir à doubler.

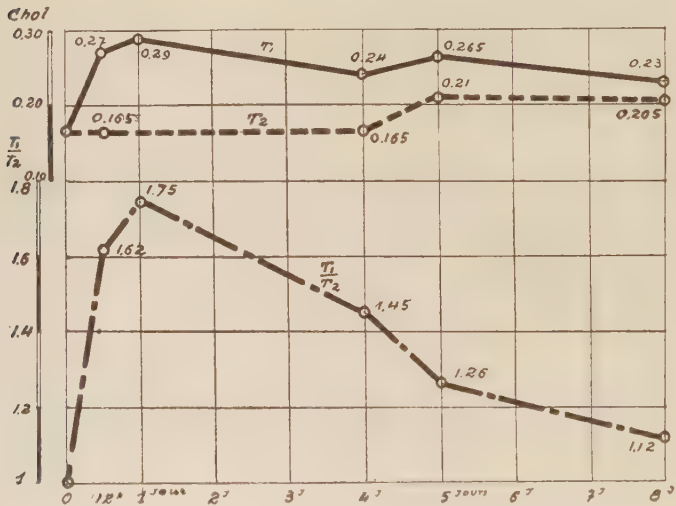


FIG. 5

Streptocoque. — Culture en 10 cc. bouillon + 2 cc. sang défibriné
T₁, cholestérol de la culture; T₂, cholestérol du témoin

Mais, avec le streptocoque, apparaît un phénomène nouveau: après un certain laps de temps, la courbe du cholestérol des tubes de culture tend à s'abaisser légèrement et se rapproche progressivement de la courbe des tubes témoins. Ce phénomène, que le streptocoque ne fait qu'ébaucher, deviendra tout à fait évident avec le bacille *Perfringens*.

Tel est l'aspect de la courbe que l'on obtient habituellement. Parfois, cependant, le tracé est un peu

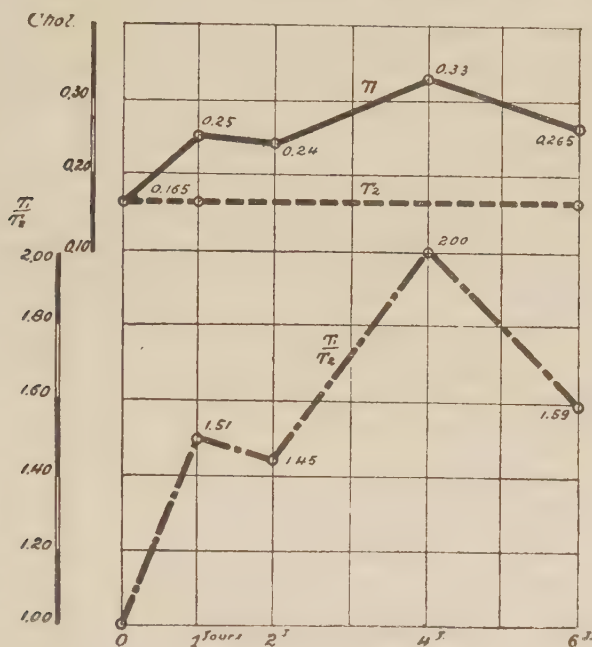


FIG. 6

Streptocoque. — Culture en 10 cc. bouillon + 2 cc. sang défibriné
Courbe atypique: Hémolyse tardive et inégale suivant les tubes

différent (fig. 6): l'hémolyse est plus lente à se développer, moins brutale; le maximum de la cholestérogénèse est atteint plus tardivement, au troisième ou quatrième jour.

5° *Bacille Perfringens*. — Un tube de bouillon profond, préalablement purgé d'air par ébullition, renfermant 20 cc. de milieu et 4 cc. d'hématies, est ensemencé avec du bacille *Perfringens*, recouvert d'une couche d'huile de paraffine et placé à l'étuve avec un témoin. Une hémolyse intense se produit, qui, très vite, se complète. Cependant, résultat paradoxal, le taux du cholestérol de la culture ne semble pas présenter un accroissement parallèle au développement de cette hémolyse. Sans doute, on observe souvent une cholestérologénèse importante, mais il arrive qu'on ne puisse constater d'enrichissement notable en cholestérol du tube ensemencé. Quelquefois même, il existe moins de cholestérol dans la culture que dans le témoin.

Tels sont les résultats décevants qu'on obtient si l'on se contente de dosages isolés, pratiqués au hasard, après un temps variable de séjour à l'étuve. Au contraire, les analyses faites en série, donnent des courbes (fig. 7 et fig. 8) qui semblent calquées les unes sur les autres et dont l'étude met en lumière deux faits importants :

Le premier, c'est que l'on obtient, avec le bacille *Perfringens*, une cholestérologénèse bien supérieure à celle qui est produite par les microbes que nous avons étudiés jusqu'à présent.

C'est ainsi que nous avons obtenu une augmentation du cholestérol dans nos tubes de culture, allant jusqu'à 120, 150, 154 %. Dans une de nos expériences, l'analyse révélait même, après douze heures

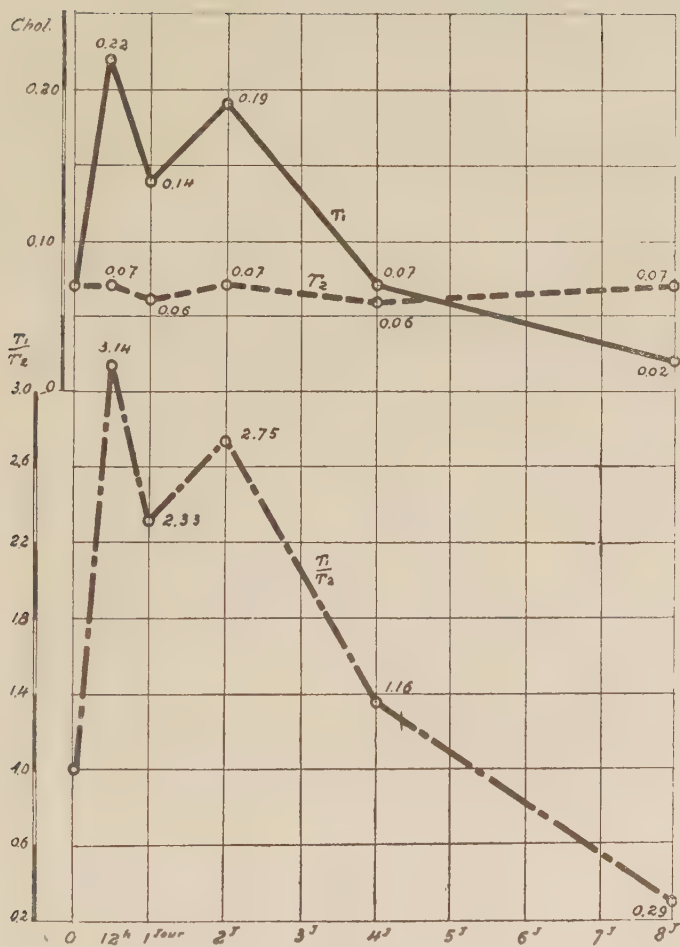


FIG. 7

Perfringens. — Culture en 20 cc. bouillon profond + 4 cc. sang défibriné
 T₁, cholestérol de la culture; T₂, cholestérol du témoin

d'étuve, un taux de cholestérol plus de trois fois supérieur à celui du témoin (fig. 7).

D'ailleurs, nous avons eu aussi parfois une cholestérogénèse bien moindre: 77, 50 et 31 %, en rapport avec une hémolyse plus faible, et une destruction globulaire incomplète.

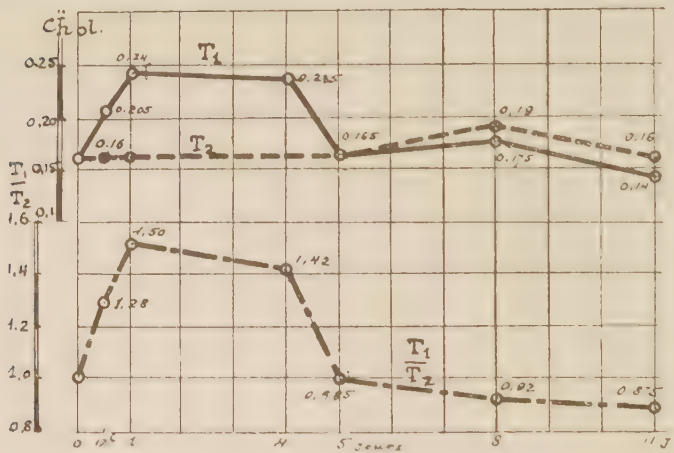


FIG. 8

Perfringens. — Culture en 20 cc. bouillon profond + 4 cc. sang citraté
T₁, cholestérol de la culture; T₂, cholestérol du témoin

Cet accroissement du cholestérol est précoce; il est parfois maximum dès la douzième heure. Mais ce taux maximum, si rapidement atteint, ne se maintient pas; ensuite, et c'est là le deuxième fait que nos tracés mettent en évidence, la courbe du cholestérol des tubes de culture baisse, d'abord assez lentement, puis brusquement, vers le quatrième ou cinquième

jour d'étuve; à ce moment, le cholestérol est en moins grande quantité dans le tubeensemencé avec le bacille *Perfringens* que dans le témoin, et il arrive même qu'il disparaisse presque complètement.

Voici un phénomène particulier au bacille *Perfringens*; sans doute, nous avons noté déjà que les courbes fournies par le streptocoque accusaient, après un certain temps, une tendance à la baisse; mais cette baisse était modérée; jamais on ne constatait l'inversion du rapport:

Cholestérol du tube streptocoque

Cholestérol du tube témoin

ni la disparition presque totale du cholestérol des tubes de culture, que l'on obtient à chaque fois avec le bacille *Perfringens*.

Cholestérologénèse dans un premier temps, puis disparition du cholestérol, tels sont les faits que nous révèle l'étude de l'hémolyse par le *Perfringens*. Quelle est la destinée du cholestérol disparu? Par quel mécanisme cette disparition se produit-elle? C'est ce que nous étudierons dans la deuxième partie de ce chapitre. Pour l'instant, des expériences que nous venons de rapporter, nous pouvons conclure, qu'*in vitro*, l'hémolyse microbienne détermine une cholestérologénèse proportionnelle à son intensité.

II. — Hémolyse par les toxines

En est-il de même des toxines hémolytiques secrétées par les microbes? C'est ce que nous allons maintenant étudier.

Nous avons utilisé, dans nos recherches, la toxine du bacille *Perfringens*, préparée selon la technique de Weinberg, c'est-à-dire par centrifugation prolongée d'une culture, âgée de dix-sept heures, en bouillon glucosé à 2 ‰; d'après cet auteur, ce procédé est préférable à la filtration sur bougie Chamberland ou Berkefeld, qui diminue dans de fortes proportions l'activité hémolytique de la toxine, une partie de l'hémolysine étant retenue par le filtre.

Par un mélange en proportions convenables, nous avons réalisé, avec cette toxine, la lyse totale d'un certain volume de globules rouges déplasmatisés et lavés, et, par comparaison, nous avons provoqué l'hémolyse complète, au moyen de l'eau distillée, du même volume d'hématies.

Nous nous sommes arrêté à ce type d'expérience, parce qu'il est impossible d'apprécier au colorimètre l'intensité de l'hémolyse, la toxine *Perfringens* altérant profondément la couleur du liquide hémolysé qui prend une teinte rouge-brun très différente du rougescerise de l'hémolyse par l'eau distillée. Nous avons donc dû utiliser un excès de toxine et d'eau distillée, de façon à réaliser l'hémolyse totale. Par exemple, nous avons mélangé, dans un ballon, 2 cc. 5 d'hématies de mouton et 12 cc. 5 d'une toxine *Perfringens*; dans un autre ballon, nous avons mis en contact la

même quantité d'hématies avec 12 cc. 5 d'eau distillée; après quatre heures de séjour à l'étuve, l'hémolyse totale était réalisée dans les deux ballons.

Après centrifugation, on dose le cholestérol dans les ballons, de toxine et d'eau distillée. Tous deux contiennent une certaine quantité de cholestérol; l'eau distillée, comme la toxine, libère le cholestérol de l'hématie; mais elle en libère beaucoup moins: alors que le ballon de toxine contient 0 gr. 37 de cholestérol au litre, celui d'eau distillée n'en renferme que 0 gr. 24.

Dans une autre expérience, nous avons produit l'hémolyse de 2 cc. d'hématies de mouton avec, d'une part, 10 cc. de toxine *Perfringens*, et, d'autre part, avec le même volume d'eau distillée. Les dosages ont montré un taux de cholestérol de 0 gr. 25 dans le ballon d'eau distillée, de 0 gr. 32 dans celui de toxine.

Au début de nos recherches, quand nous ne réalisions pas encore l'hémolyse totale par l'eau distillée et par la toxine, nous avons constaté, de même, que le ballon d'eau distillée, complètement hémolysé, contenait 0 gr. 31 de cholestérol, tandis que celui qui renfermait la toxine, et dans lequel l'hémolyse était pourtant incomplète, en contenait une quantité un peu plus forte: 0 gr. 35 au litre.

De ces expériences, toutes concordantes, il résulte que l'hémolyse par la toxine *Perfringens* dégage une quantité beaucoup plus grande de cholestérol que l'hémolyse par l'eau distillée.

Ainsi, des agents hémolytiques différents, également capables d'amener la diffusion de l'hémoglobine hors du globule rouge, n'engendrent pas cependant une libération identique du cholestérol contenu dans le stroma globulaire. C'est que tous n'agissent pas de la même façon, ni avec la même intensité. L'hémolyse par hypotonicité détermine l'issue de l'hémoglobine sans léser profondément le stroma de l'hématie; la toxine *Perfringens* en provoque la destruction complète. Partie intégrante du squelette du globule rouge, le cholestérol ne peut être libéré en totalité que par la désintégration de celui-ci, que, seule, la toxine réalise.

Ces faits ont une très grande importance en pathologie humaine. Ils expliquent qu'au cours des ictères hémolytiques, le globule rouge puisse abandonner son hémoglobine sans qu'en même temps le taux du cholestérol s'accroisse dans le plasma sanguin, puisque la destruction du stroma globulaire ne s'effectue complètement que dans le tissu splénique.

CONCLUSIONS

Les microbes hémolytiques et leurs toxines sont des agents de cholestérologénèse, *in vitro*; le dégagement du cholestérol est proportionnel à l'intensité de l'hémolyse, c'est-à-dire à l'altération plus ou moins profonde du stroma de l'hématie, à sa désintégration plus ou moins complète.

DEUXIÈME PARTIE

PRÉCIPITATION DU CHOLESTÉROL ET pH

Le cholestérol disparaît, après plusieurs jours, de certains tubes de culture

Nous avons vu, au cours de la première partie de ce chapitre, que, dans les cultures de bacille *Perfringens* en bouillon-sang, et sans doute aussi, dans celles de streptocoque, se produisait, après un certain temps, une diminution du taux du cholestérol.

Avant d'en rechercher la cause, il nous faut vérifier si les autres microbes étudiés n'engendreraient pas, eux aussi, quoiqu'à un degré moindre, le même phénomène. Sans doute, les courbes du *Proteus*, du vibrion pseudo-cholérique, de l'*anthracoides* ne semblent pas, au premier abord, justifier cette hypothèse; mais les expériences que nous avons relatées ne sauraient être concluantes à cet égard puisqu'elles comportent toutes une source de cholestérol, les globules rouges, dont l'apport, non précisé, peut masquer, complètement ou partiellement, un processus inverse de destruction, ou plutôt de disparition du cholestérol.

Il est donc nécessaire de cultiver ces divers microbes dans des milieux cholestérolés, sans hématies, et d'étudier les variations possibles du cholestérol des

tubes de culture, par rapport à des témoins, après un séjour plus ou moins prolongé à l'étuve.

Une expérience du type suivant a donc été réalisée pour chacun des germes précités :

Des tubes, renfermant 10 cc. de bouillon ordinaire et 2 cc. de sérum humain, sontensemencés avec du vibrion pseudo-cholérique, du proteus, de l'anthracoïdes ou du streptocoque, et placés à l'étuve à 37° avec des témoins. Après centrifugation, des dosages comparatifs sont pratiqués sur le liquide surnageant. On obtient les résultats suivants :

Pour le *Proteus* : après quatre, sept et dix jours d'étuve, le taux du cholestérol est exactement le même dans les tubes de culture et dans les tubes témoins.

Le rapport :

$$\frac{\text{Cholestérol du tube Proteus}}{\text{Cholestérol du tube témoin}} = 1$$

Il en est de même pour le *vibrion pseudo-cholérique*, après un, deux, six et huit jours d'étuve ; le rapport :

$$\frac{\text{Cholestérol vibrion pseudo-cholérique}}{\text{Cholestérol du tube témoin}}$$

oscille autour de 1, entre 0,98 et 1,02, chiffres qui sont de l'ordre des erreurs d'expérience.

Les résultats ne sont pas aussi nets avec le *bacillus anthracoïdes*. Après quatre jours d'étuve, le taux

du cholestérol est le même dans le tube de culture et dans le témoin; ensuite, la courbe T₁ (cholestérol de la culture) baisse légèrement et, au neuvième jour, le rapport:

Cholestérol B. anthracoides

Cholestérol du tube témoin

n'est plus que de 0,92.

Cette expérience aurait eu besoin d'être confirmée; mais la souche de bacille anthracoides que nous possédions ayant perdu rapidement son activité hémolytique, nous abandonnâmes nos recherches après quelques essais. D'ailleurs, ce germe ne possédant pas de pouvoir pathogène, son intérêt pour notre étude était médiocre.

En ce qui concerne le *streptocoque*, les résultats de nos expériences peuvent être rangés en deux catégories: Dans une première, après un séjour même prolongé à l'étuve, huit jours dans un cas, neuf jours dans un autre, on ne constate pas de différence entre le taux du cholestérol des tubes de culture et des tubes témoins; le rapport:

$$\frac{T_1 \text{ Cholestérol du tube de streptocoque}}{T_2 \text{ Cholestérol du tube témoin}} = 1$$

D'autres fois, au contraire, le taux du cholestérol des tubes de culture est constamment moindre

que celui des témoins; le rapport $\frac{T_1}{T_2}$ est inférieur à

l'unité. Dans une expérience, par exemple, $\frac{T_1}{T_2} =$
 0,96 au bout d'un jour, 0,98 au bout de trois jours,
 0,87 à cinq jours, 0,91 à sept et à huit jours d'étuve.



FIG. 9

Perfringens. — Culture en 20 cc. bouillon profond + 4 cc. sérum humain
 T₁, cholestérol de la culture; T₂, cholestérol du témoin

Sans doute, la chute du cholestérol est faible, mais elle est constante, et se retrouve dans tous les dosages d'une même série.

Aussi, de ces résultats différents, devons-nous conclure que, dans certaines conditions, dont nous ferons l'étude tout à l'heure, le streptocoque est

capable d'amener la diminution du cholestérol des milieux de culture dans lesquels il se développe.

Enfin, nous avons répété la même expérience avec le bacille *Perfringens*, ensemencé dans 20 cc. de bouillon profond, additionné de 4 cc. de sérum humain.

La courbe obtenue (fig. 9) montre que le taux du cholestérol du tube de culture baisse, d'abord assez lentement, puis subit une chute brusque vers le quatrième ou le cinquième jour d'étuve, de telle sorte que, dès ce moment, il y a environ cinq fois moins de cholestérol dans le tube de bacille *Perfringens* que dans le témoin.

Ces résultats confirment ceux des expériences effectuées en bouillon-sang; ils montrent que, si le *Perfringens* peut, en présence d'hématies, provoquer une cholestérologénèse importante, parce qu'il est un agent hémolytique puissant, il est également capable, dans tout milieu renfermant du cholestérol, de le faire disparaître rapidement, et de façon presque complète (1).

Cette disparition correspond à une précipitation

Que devient le cholestérol qui disparaît des tubes de culture dans lesquels on a fait pousser du bacille *Perfringens*?

(1) Afin d'éviter toute erreur due à un défaut de notre procédé de dosage, les résultats de cette série d'expériences ont été contrôlés par la méthode d'Autenrieth et Funck qui fait précéder l'extraction chloroformique du cholestérol d'une saponification par une lessive de KOH à 25 % au bain-marie bouillant. Les résultats obtenus ont concordé avec ceux que nous avait donnés la méthode de Grigaut.

Deux hypothèses se présentent à l'esprit pour expliquer cette disparition: l'une admet que le cholestérol disparu a été détruit, c'est-à-dire transformé en un ou plusieurs corps chimiques différents; cette destruction étant produite par le développement et la nutrition mêmes du microbe. L'autre hypothèse est que le cholestérol disparu n'est pas détruit, mais que, pour une raison quelconque, il est placé dans des conditions d'hyposolubilité et précipité.

Cette dernière hypothèse est extrêmement facile à vérifier: Il suffit de filtrer les tubes d'expériences (culture et témoin) et de doser ensuite le cholestérol dans le filtrat et sur le filtre. On voit ainsi aisément si le cholestérol qui a disparu du tube de culture se retrouve dans le résidu retenu par le filtre.

Nous avons donc disposé l'expérience suivante: des tubes de bouillon profond contenant 15 cc. de bouillon glucosé à 5 % et 5 cc. de sérum humain, sontensemencés avec du bacille *Perfringens*, et placés à l'étuve avec des témoins; vingt-quatre heures après, le bacille *Perfringens* a donné une culture abondante; un tube de culture et un témoin sont retirés de l'étuve et filtrés; le dosage du cholestérol, effectué dans le filtrat, révèle que le tube de *Perfringens* ne contient plus que 0 gr. 33 de cholestérol au litre — soit 6 mmgr. 6 pour le contenu du tube — tandis que le témoin en renferme 1 gr. 11. On lave alors les filtres avec 13 cc. d'alcool sodé, puis avec 15 cc. environ d'éther sulfurique (1). L'alcool et

(1) Dans quelques expériences, nous nous sommes contenté de laver les filtres avec de l'éther sulfurique.

l'éther sont mélangés dans une ampoule à décantation. La suite des manipulations s'effectue suivant la méthode de Grigaut.

Les dosages pratiqués permettent de constater :

1° Qu'il n'existe pas de cholestérol sur le filtre du tube témoin.

2° Qu'au contraire, sur le filtre du tube Perfringens, on retrouve une quantité notable — 5 mmgr. 5 de cholestérol. Pour apprécier l'importance de ce chiffre, il suffit de se rappeler que, dans les 20 cc. du filtrat, il n'en existe que 6 mmgr. 6.

(Nous nous sommes assuré que le cholestérol trouvé sur le filtre ne provenait pas des corps microbiens : le culot de centrifugation d'une culture de Perfringens en bouillon ordinaire ne contient pas de cholestérol décelable par la méthode de Grigaut.)

Après quatre jours d'étuve, il n'y a plus que 4 mmgr. 5 de cholestérol (0 gr. 225 au litre) dans le filtrat, tandis que, sur le filtre, le taux s'élève à 7 mmgr. 3.

Il est inutile de souligner que ces expériences ne prétendent pas à une précision rigoureuse : en effet, il se perd toujours un peu de liquide par la filtration ; il est impossible, d'autre part, de laver complètement le filtre et de reprendre en son entier le résidu visqueux et très adhérent qui s'y trouve.

Aussi, bien que tout le cholestérol disparu ne soit pas retrouvé sur le filtre, la quantité qu'on y décèle est suffisamment importante pour que l'on puisse conclure que, si les liquides dans lesquels on cultive

le bacille *Perfringens* s'appauvrissent en cholestérol, c'est parce que, sous l'influence du microbe, ce lipoïde est précipité.

Précipitation et pH

Mais par quel mécanisme cette précipitation se produit-elle?

Nous avons été amené à penser que la floculation du cholestérol était sous la dépendance de l'acidification du milieu produite par le bacille *Perfringens*.

On remarque, en effet, que les microbes qui précipitent le cholestérol (*Perfringens* et, à un moindre degré, streptocoque) acidifient fortement les milieux de culture. D'autre part, des considérations théoriques sur la stabilité des solutions colloïdales conduisent, comme nous le verrons, à l'idée que le cholestérol doit floculer en milieu acide.

Cette hypothèse de la précipitation du cholestérol sous l'influence des microbes acidifiants a d'ailleurs déjà été émise, autrefois, pour expliquer la formation des calculs biliaires, par FRERICHs et par MECKEL, et a été récemment reprise par STERN, BECKMANN, INOUYÉ, USUKI et KUROGUCHI.

Pour vérifier cette hypothèse et étudier les variations du taux du cholestérol en fonction de l'acidité du milieu, nous aurions pu ensemencer le bacille *Perfringens* dans des bouillons de culture de pH différents; mais ce procédé présente des inconvénients; en effet, on risque de voir le germe se développer mal dans des milieux à pH trop acide, ce qui rendrait l'interprétation des résultats malaisée.

Aussi avons-nous préféré laisser le microbe acidifier lui-même son milieu de culture, en lui fournissant, sous forme de glucose, les matériaux nécessaires à cette acidification.

Voici notre technique: on enseme en bouillon-sérum profond, glucosé à 1 %, un bacille *Perfringens*; les tubesensemencés sont portés à l'étuve avec des témoins; après un temps variable, ils sont retirés de l'étuve et filtrés. On dose le cholestérol du filtrat en même temps que l'on détermine son acidité. La mesure du pH a été effectuée par la méthode électrométrique. On constate ainsi (fig. 10) que, très rapidement, au bout de six heures d'étuve, l'acidité de la culture atteint presque son taux maximum; après ce temps, le pH demeure à peu près fixe, aux environs de 5, avec néanmoins une tendance — légère — à la réascension. Ces faits avaient déjà été constatés par HALL et RANDALL.

En même temps, on voit le taux du cholestérol diminuer rapidement dans les tubes de culture et s'abaisser, au bout de quarante-huit heures, jusqu'à une valeur très faible. (Dans les milieux non glucosés, rappelons-le, la chute ne se produisait qu'au quatrième ou cinquième jour d'étuve). On note cependant que la courbe du cholestérol n'est pas parallèle à la courbe du pH et se rapproche moins rapidement que cette dernière de la ligne des abscisses.

Connaissant, par cette expérience, l'aspect de la courbe d'acidification réalisée par le *Perfringens* dans un milieu propice et les rapports de cette courbe avec celle du cholestérol, nous avons cherché ensuite

à réaliser l'épreuve contraire et à étudier les variations du cholestérol de nos tubes de culture, pour une valeur du pH fixe.

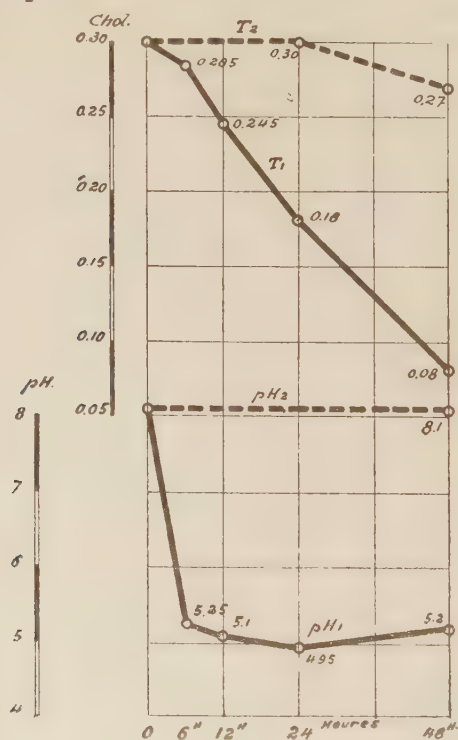


FIG. 10

Perfringens. — Culture en 20 cc. bouillon glucosé à 1 % + 3 cc. sérum humain. — T₁, pH₁, cholestérol et pH de la culture; T₂, pH₂, cholestérol et pH du témoin.

Pour cela, nous avonsensemencé le bacille Perfringens dans un milieu désucré (bouillon Martin), pensant qu'ainsi, le microbe ne pourrait développer au-

cune acidité. Nous avons ajouté à 15 cc. de ce milieu, 3 cc. de sang citraté. Parallèlement, nous avons cultivé le bacille dans le même milieu auquel nous avons restitué du sucre en le glucosant à 5 %.

Si nos prévisions étaient exactes, on devait obtenir

Perfringens. — Culture en bouillon Martin + sang citraté

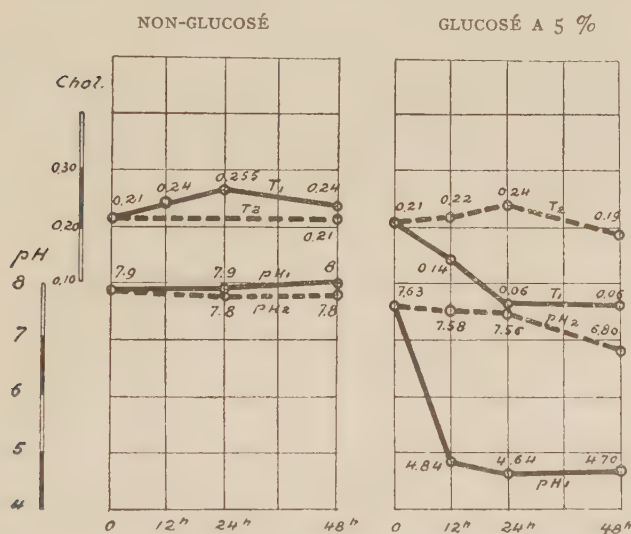


FIG. 11

nir, dans les tubes de culture de la première série, une augmentation du taux du cholestérol, par suite de l'hémolyse — le pH demeurant stable. Dans les tubes de la deuxième série, au contraire, une acidification intense se produisant, l'apport dû à l'hémolyse ne serait pas suffisant pour compenser la chute du taux du cholestérol par précipitation.

C'est ce que l'expérience a vérifié (fig. 11). En ce qui concerne les tubes de bouillon Martin simple, qui sont demeurés alcalins — pH 8 — il y a plus de cholestérol dans la culture que dans son témoin, le rapport:

Cholestérol du tube de culture

Cholestérol du tube témoin

est supérieur à 1; pour les tubes de bouillon Martin glucosé, dont le pH a baissé en vingt-quatre heures jusqu'à 4,64, le taux du cholestérol de la culture baisse très rapidement, malgré une hémolyse intense; au bout de vingt-quatre heures, le rapport:

Cholestérol du tube de culture

Cholestérol du tube témoin

n'est plus que de 0,26.

De ces expériences, nous pouvons conclure que, pour le bacille *Perfringens*, il y a parallélisme entre le pouvoir flocculant vis-à-vis du cholestérol et le pouvoir d'acidification: quand le microbe est placé dans des conditions telles qu'il puisse acidifier son milieu de culture, il précipite le cholestérol; quand il ne provoque pas d'acidification, le cholestérol ne floccule pas.

Les mêmes expériences ont été réalisées pour le *streptocoque*.

On se rappelle qu'en bouillon-sérum, nous n'avions pas constaté, avec ce microbe, de chute nette du cholestérol: la différence avec les témoins avait toujours été minime, parfois nulle.

Au contraire, en ensemençant le streptocoque en bouillon-sérum, glucosé à 1 %, on constate (fig. 12) que le taux du cholestérol baisse nettement, dès la douzième heure d'étuve, dans les tubes de culture, en même temps que se développe une acidité d'emblée

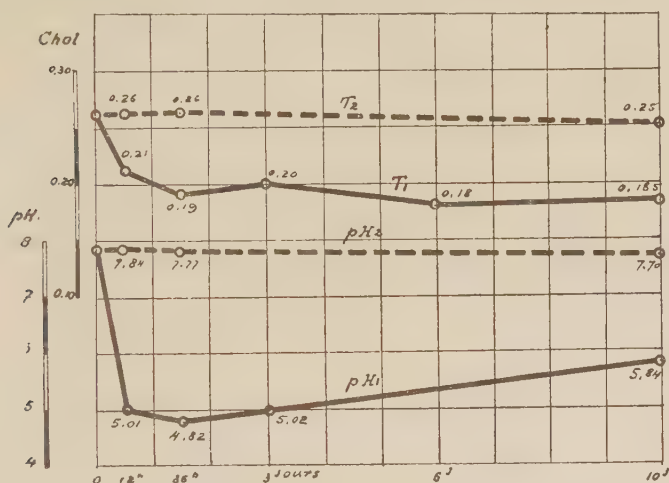


FIG. 12

Streptocoque. — Culture en 10 cc. bouillon glucosé à 1 % + 1 cc. 5 sérum humain. — T_1 , pH_1 , cholestérol et pH de la culture; T_2 , pH_2 , cholestérol et pH du témoin.

maxima. Par la suite, le pH demeure aux environs de 5 jusqu'au troisième jour, puis tend à s'élever légèrement; la précipitation du cholestérol ne s'accroît pas et la courbe demeure parallèle à la ligne des abscisses.

Si maintenant, nous ensemençons le streptocoque simultanément en bouillon-sang citraté et en bouil-

lon-sang citraté glucosé, nous observons, comme pour le bacille *Perfringens*, que, dans les tubes non-glucosés, le pH demeurant stable, l'hémolyse augmente le cholestérol de la culture; que, dans les tubes glucosés, au contraire, le pH baissant fortement, le phénomène de précipitation l'emporte sur la cholestérologénèse par hémolyse: le taux du cholestérol baisse dans la culture (voir tableau).

	TÉMOIN		CULTURE	
	pH	Cholestérol	pH	Cholestérol
Sang citraté	7,18	0,28	7,17	0,40
Sang citraté glucosé .	7,03	0,28	5,48	0,21

Streptocoque: pH et cholestérol après 48 heures d'étuve

Les résultats obtenus avec le streptocoque sont donc de même type, sinon de même intensité, que ceux que l'on observe avec le bacille *Perfringens*. Dans l'un et l'autre cas, de fortes baisses du pH s'accompagnent d'une chute du cholestérol; mais alors que le streptocoque engendre des taux d'acidité aussi forts que le *Perfringens*, il est loin de précipiter le cholestérol aussi intensément que ce dernier.

Bien que nécessaire, l'acidité du milieu n'est donc pas suffisante pour expliquer la floculation du cholestérol; d'autres facteurs doivent intervenir dans la genèse de ce phénomène.

Ayant vu le rôle de l'acidité dans la précipitation du cholestérol, nous avons été amené à nous deman-

der si une variation du pH dans un sens opposé, si une alcalinisation forte du milieu, ne pourrait pas provoquer également la précipitation.

Pour vérifier cette hypothèse, il nous suffisait de procéder de la même façon que précédemment et

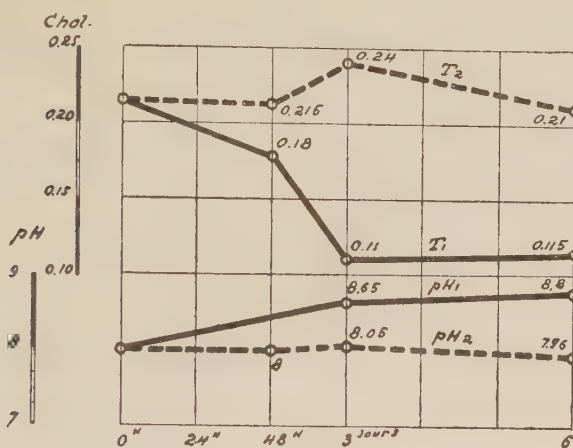


FIG. 13

Pyocyanique. — Culture en 10 cc. bouillon + 3 cc. sérum Mouton. —

T₁, pH₁, cholestérol et pH de la culture; T₂, pH₂, cholestérol et pH du témoin.

d'utiliser le pouvoir alcalinisant de certains germes. Nos recherches ont porté sur le *Proteus*, le *Bacillus faecalis alcaligenes* et le bacille pyocyanique.

Malgré de multiples essais, les souches de *Proteus* et de *B. faecalis alcaligenes* que nous avons utilisées, n'ont pas déterminé une alcalinisation suffisante: le pH des cultures ne s'est pas élevé franchement et n'a jamais dépassé 8 pour le *Proteus*, 8,2 ou 8,3 pour le

bacillus faecalis alcaligenes; le taux du cholestérol est demeuré stable.

Au contraire, avec le *bacille pyocyannique*, nous avons obtenu le résultat que nous cherchions.

Ce microbe a été ensemencé en bouillon additionné de sérum de mouton. Après trois jours d'étuve (fig. 13), le taux du cholestérol a baissé de 0 gr. 20 à 0 gr. 11 dans les tubes de culture, tandis que le pH s'élevait de 8 à 8,65; plus tard, le pH continue à s'élever jusqu'à 8,8, sans que la précipitation du cholestérol progresse.

Dans une autre expérience, nous avons obtenu une chute du cholestérol de 0 gr. 17 à 0 gr. 11, pour une alcalinisation de 8,64.

Floculation du cholestérol et équilibre colloïdal

Comment peut-on expliquer l'influence des variations du pH sur la précipitation du cholestérol?

Le cholestérol, on le sait, est complètement insoluble dans l'eau; cependant FORGES et NEUBAUER sont arrivés, par un artifice de préparation, à le faire passer à l'état de sol colloïdal, c'est-à-dire sous le même état physique où il se trouve dans le plasma sanguin. Toutefois, il existe une grande différence entre les sols artificiels du cholestérol et le sol naturel du plasma. En effet, tandis que, même pour de faibles concentrations en lipoïde, la suspension artificielle est toujours laiteuse, le sérum demeure limpide avec des taux de cholestérol très importants.

La raison exacte de la transparence du sérum, sol lipoïdique naturel, n'est pas complètement élucidée;

cependant, les auteurs s'accordent à penser qu'elle est due à des combinaisons complexes du cholestérol et de ses éthers-sels (palmitate, stéarate) avec les albumines du plasma. C'est ainsi que HANDOWSKY, LOHMANN et BOSSE admettent que le quart du cholestérol total du plasma est lié aux globulines, que YOUNG estime que les éthers du cholestérol sont liés à la sérum-albumine; GARDNER et GAINSBOROUGH constatent que le cholestérol est entraîné par la précipitation des divers protides plasmatiques, dans les proportions suivantes: 47,4 % se précipite avec l'albumine, 31,8 % en même temps que les globulines.

Enfin, en traitant le sérum sanguin par précipitation fractionnée, MACHEBŒUF a obtenu une substance phospho-amino-lipidique comprenant en particulier les éthers du cholestérol, substance qui, même pour de fortes concentrations en lipoïdes, donne des solutions aqueuses limpides.

Etant donné cette combinaison du cholestérol avec les albumines du plasma, on peut concevoir, *à priori*, deux modes de précipitation de cette substance:

Dans un premier cas, le cholestérol suivra la destinée des protéines auxquelles il est lié et floculera avec elles; les causes, chimiques ou physico-chimiques, qui engendrent la précipitation des protides engendreront aussi celle du lipoïde; dans un deuxième ordre de faits, sa combinaison avec les albumines ayant été rompue par un processus chimique quelconque, le cholestérol se trouvera désormais à l'état insoluble dans le plasma et se précipitera.

Il nous faut donc maintenant étudier les conditions de précipitation des protéides sériques et, tout d'abord, rappeler quelques notions générales concernant la floculation des colloïdes.

On sait que la stabilité d'une solution colloïdale dépend en grande partie de l'électrisation des particules qui la composent : les particules de la solution possédant toutes une charge électrique de même signe, se repoussent ; cette force répulsive s'oppose à leur agglutination.

On conçoit qu'une diminution de la charge électrique des particules diminue également leur force répulsive ; lorsque cette dernière devient insuffisante pour compenser les forces de l'attraction capillaire, la floculation tend à se produire. La tendance à la précipitation est maxima lorsque les particules sont complètement déchargées ; on dit alors qu'elles se trouvent au point iso-électrique, parce qu'elles ne se déplacent plus dans un champ électrique.

Les albumines du plasma sont, on le sait, des colloïdes électro-négatifs, c'est-à-dire que leurs granules portent des charges négatives ; leur point iso-électrique a été déterminé avec précision ; il correspond à un pH de 5,44 pour la globuline, de 4,70 pour la sérum-albumine. Ceci revient à dire que la stabilité de la solution de sérum-albumine, par exemple, devient extrêmement faible lorsque les ions H^+ (qui portent une charge de signe contraire à celle de la particule d'albumine) ont atteint, dans le sol colloïdal, une concentration représentée par un pH de 4,70. En effet, pour cette valeur du pH, les particules de

sérum-albumine sont totalement déchargées, aucune force ne s'oppose à leur floculation.

En d'autres termes, un acide, agissant par ses ions H^+ , introduit dans une solution colloïdale d'albumine, par exemple dans du plasma sanguin, précipitera la sérum-albumine lorsque la concentration en ions H^+ du plasma aura atteint, par acidification progressive, une valeur voisine de pH 4,70.

En réalité, dans des milieux aussi complexes que les humeurs de l'organisme, les phénomènes de floculation ne se produisent pas selon des lois si simples. Pour le sérum sanguin, dont nous additionnons nos milieux de culture, il faut tenir compte de l'action possible de nombreux facteurs: de la dissociation électrolytique des sels minéraux, de l'action précipitante mutuelle des divers protides, pour certaines valeurs du pH, de l'influence de l'anion associé à l'ion H^+ , du cation associé à l'ion OH^- , dans l'acide ou la base précipitants, enfin des multiples réactions chimiques qui peuvent se produire entre les divers constituants du plasma.

Comment pouvons-nous maintenant appliquer les données qui précèdent à la floculation du cholestérol sous l'influence des variations du pH?

Le rôle précipitant de l'acidité s'explique de la façon suivante: le cholestérol flocule, à pH acide, parce que, pour de telles concentrations en ions H^+ , la stabilité des protides auxquels il est combiné, est diminuée. La tendance floculante doit être maxima, comme l'ont montré MICHAELIS et DAVIDSOHN, pour des pH compris entre les points iso-électriques

des albumines parce que, dans ces conditions, les particules de ces albumines portent des charges de signes différents et se précipitent réciproquement. Dans nos expériences, en effet, la précipitation du cholestérol a été maxima pour des pH voisins de 5, compris entre 5,44, point iso-électrique de la globuline, et 4,70, point iso-électrique de la sérum-albumine.

Notons toutefois que, très certainement, le rôle du pH, nécessaire, n'est pas suffisant pour expliquer complètement le phénomène. L'acidité produit une tendance très forte à la précipitation qui se réalisera désormais sous l'influence d'une cause même minime (présence d'un électrolyte, par exemple). Mais le rôle de ce facteur indéterminé n'est cependant pas négligeable; son intervention explique que, pour un même pH, la floculation du cholestérol ne soit pas toujours semblable; qu'à pH 5, par exemple, le bacille *Perfringens* ait un pouvoir floculant plus fort que le *strep-tocoque*.

Le rôle précipitant de l'alcalinité forte s'explique moins aisément que celui de l'acidité. En effet, les ions OH^- , apportés par les bases qu'engendre le développement du bacille pyocyanique, ne peuvent faire floculer le cholestérol, en milieu neutre ou déjà légèrement alcalin, puisque la charge électrique de ces ions et celle des particules colloïdales de cholestérol sont de même signe. Il faut toutefois se souvenir que, dans une base, ou dans un acide, l'ion associé à l'ion OH^- pour la base, à l'ion H^+ pour l'acide, peut également jouer un rôle précipitant, surtout s'il

est polyvalent, et ainsi, l'intervention du cation, associé à la base, rendrait compte de la floculation constatée dans nos expériences.

On peut invoquer également l'action, efficace en milieu alcalin, de l'un des électrolytes multiples qui existent dans le plasma sanguin.

Enfin, peut-être, la floculation du cholestérol se produit-elle, dans le cas du bacille pyocyanique, non par un phénomène physico-chimique, mais par une action purement chimique, fermentaire, du microbe, provoquant une altération du complexe phospho-amino-lipidique dans lequel se trouve engagé le cholestérol et, par suite, la suppression des conditions de solubilisation du lipoïde.

Quoi qu'il en soit, nous pouvons conclure de nos expériences que, sous l'influence de divers microbes, le cholestérol est précipité de ses solutions colloïdales; pour le streptocoque et le bacille *Perfringens*, cette floculation se réalise par le moyen d'une variation du pH du milieu dans le sens de l'acidité; en ce qui concerne le rôle précipitant possible de l'alcalinité, nous sommes obligé d'être moins affirmatif, ne pouvant nous appuyer que sur les expériences faites avec le seul bacille pyocyanique, microbe qui provoque peut-être la floculation du cholestérol par l'intermédiaire d'une diastase et non pas par un processus physico-chimique.

Ces phénomènes de précipitation du cholestérol nous paraissent extrêmement importants et susceptibles d'applications cliniques à la pathogénie des dépôts cholestéroliques, en particulier de la lithiase biliaire.

DEUXIÈME CHAPITRE

Les variations de la cholestérolémie dans l'infection aiguë hémolytique expérimentale

Le résultat des recherches faites *in vitro* nous a montré que la destruction du stroma des hématies, sous l'action des microbes hémolytiques et de leurs toxines, libérait — constamment — du cholestérol.

Voyons si l'expérimentation *in vivo* apporte confirmation de ce fait.

Chez l'animal, l'injection de microbes hémolytiques provoque-t-elle de l'hypercholestérolémie? L'hémolyse suffit-elle à expliquer les variations du cholestérol sanguin au cours des infections hémolytiques expérimentales? Telles sont les questions que nous allons maintenant étudier.

Chez le lapin, l'infection expérimentale détermine de l'hypercholestérolémie

A. — RÔLE DE L'HÉMOLYSE

Nos expériences ont été effectuées sur le lapin, le plus souvent; quelquefois nous avons utilisé le cobaye.

Le taux moyen de la cholestérolémie, chez le lapin, est, d'après MAYER et SCHAEFFER, de 0 gr. 40 pour 1.000; d'après GRIGAUT, de 0 gr. 45; nous-même avons trouvé un chiffre de 0 gr. 39. Chez le cobaye, la cholestérolémie est de 0 gr. 37 en moyenne. Mais la connaissance de ces chiffres est d'un intérêt minime: en réalité, lapins et cobayes possèdent un taux de cholestérol dans le sang qui varie beaucoup d'un individu à l'autre: les chiffres extrêmes trouvés par GRIGAUT, pour le lapin, sont 0 gr. 18 et 0 gr. 85; les nôtres sont 0 gr. 20 et 0 gr. 75; sur dix animaux, pris au hasard, cinq présentent un taux de cholestérol sanguin inférieur à 0 gr. 30, trois un taux supérieur à 0 gr. 50; deux fois seulement le taux est voisin du chiffre moyen, c'est-à-dire aux environs de 0 gr. 40.

Il est donc impossible de considérer, comme chez l'homme, un chiffre normal de cholestérol dans le sang, ce qui suppose de faibles oscillations autour d'un taux moyen; toutes les expériences doivent être précédées de la détermination de la cholestérolémie, chez l'animal utilisé.

Certains auteurs, MAURIAC, DE POTTER, ont même prétendu que, chez le lapin et le cobaye, la cholestérolémie était, pour un même individu, sujette à des oscillations physiologiques très grandes, rendant toute expérimentation impossible.

Nous n'avons jamais rien constaté de semblable: Dosant chaque jour la cholestérolémie d'un lapin neuf, nous avons obtenu les chiffres suivants: 0 gr. 23, 0 gr. 22, 0 gr. 24, 0 gr. 23, c'est-à-dire, variations négligeables.

D'autre part, nos courbes d'expériences elles mêmes présentent toujours une allure continue et régulière.

A la condition d'éviter les changements dans l'alimentation des animaux, l'expérimentation sur le lapin est parfaitement valable. Que nous apprend-elle ?

Les travaux, multiples, qui étudient la cholestérolémie au cours des infections, sont en général très brefs sur le chapitre de l'infection expérimentale.

Les auteurs se bornent à dire qu'on retrouve chez l'animal « à peu près » la courbe décrite par CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT chez l'homme.

Cependant, A.-C. MARIE conclut, de ses remarquables recherches, qu'on ne reproduit pas chez les animaux de laboratoire, les traits caractéristiques de l'infection humaine : les résultats des injections de microbes ou de toxines sont variables. Le bacille typhique — et le para B, d'après GORTER et ten BOKKEL HINNINK, le staphylocoque, le pneumocoque, le virus rabique provoquent chez le lapin de l'hypercholestérolémie ; le taux du cholestérol sanguin baisse après injection de toxine diphtérique ; les résultats sont variables avec la toxine tétanique ; en aucun cas, on ne retrouve les phases successives d'hypo- puis d'hypercholestérolémie de l'homme.

Nous avons repris ces recherches, en nous limitant, comme le sujet de ce travail le commandait, aux microbes hémolytiques et à leurs toxines. Toutefois, des expériences de contre-épreuve ont été faites avec

la toxine tétanique, qui, aux doses minimales employées ne possède pas d'action hémolysante.

Nous avons étudié ainsi les variations de la cholestérolémie, après injection des microbes hémolytiques suivants: streptocoque, staphylocoque, bacille *Perfringens*, et de la toxine du bacille *Perfringens*.

I. — *Streptocoque*

Avec le streptocoque, nous avons effectué deux sortes d'expériences: tantôt nous avons provoqué, chez le lapin, des infections streptococciques localisées (érysipèle de l'oreille), tantôt nous avons réalisé des septicémies, curables ou mortelles, suivant la dose injectée et la virulence du germe.

1° *Erysipèle de l'oreille chez le lapin*. — On inocule, à la base de l'oreille, une dose convenable d'une culture de streptocoques en bouillon. Après 24 heures ou 48 heures, l'oreille se tuméfie, se couvre de phlyctènes et devient tombante: un érysipèle typique se développe. Au début, il est fréquent de voir la lésion locale s'accompagner d'une septicémie transitoire. L'état général est plus ou moins touché; l'animal survit dans la plupart des cas, mais souvent l'oreille suppure et l'infection se prolonge assez longtemps.

L'évolution de cet érysipèle expérimental s'accompagne toujours d'une hypercholestérolémie très accentuée. Sur les tracés représentés ci-contre (fig. 14 et 15), on voit que, 24 heures après l'inoculation, le taux du cholestérol sanguin est passé de 0 gr. 20 à 0 gr. 45

dans un cas; de 0 gr. 28 à 0 gr. 88 dans l'autre; puis la courbe du cholestérol continue à s'élever, plus ou

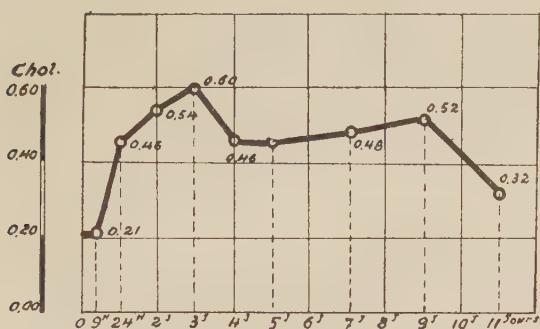


FIG. 14

Lapin. — Erysipèle de l'oreille

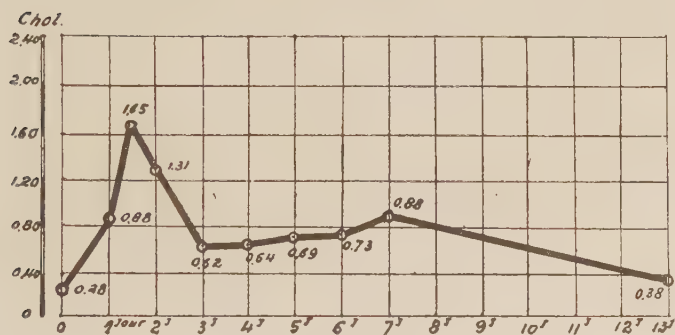


FIG. 15

Lapin. — Erysipèle de l'oreille. — Septicémie transitoire

moins haut, suivant la gravité de l'infection: le chiffre maximum de 1 gr. 65 observé chez l'un des animaux, traduit une poussée septicémique. L'érysipèle

évoluant vers la guérison, la cholestérolémie s'abaisse progressivement, mais avec une grande lenteur; elle reste longtemps supérieure à ce qu'elle était avant la maladie et il faut quelquefois plusieurs semaines avant que le chiffre initial soit retrouvé.

2° *Septicémie à Streptocoques.* — L'inoculation dans la veine marginale de l'oreille d'une culture de

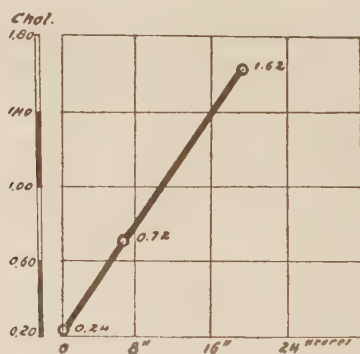


FIG. 16

Lapin. — Septicémie à streptocoques
Mort à la dix-septième heure; sang laqué

streptocoques hémolytiques provoque une septicémie, mortelle ou curable suivant la dose ou la virulence du microbe.

Dans le premier cas, on voit la cholestérolémie s'élever rapidement: chez un lapin, dont le sang renfermait, avant l'expérience, 0 gr. 24 de cholestérol au litre, le taux de la cholestérolémie a triplé 7 heures plus tard (fig. 16).

Les animaux meurent de 16 à 36 heures après l'inoculation; le sang prélevé au moment de l'agonie est laqué, le sérum est parfois lactescent; la cholestérolémie atteint alors des chiffres considérables; elle s'élève de 0 gr. 24 à 1 gr. 62 en 17 heures, dans l'exemple cité plus haut; dans un autre cas, de 0 gr. 36 à 1 gr. 32 en 24 heures; chez un autre animal, elle passe de 0 gr. 32 à 2 gr. 27 en 36 heures.

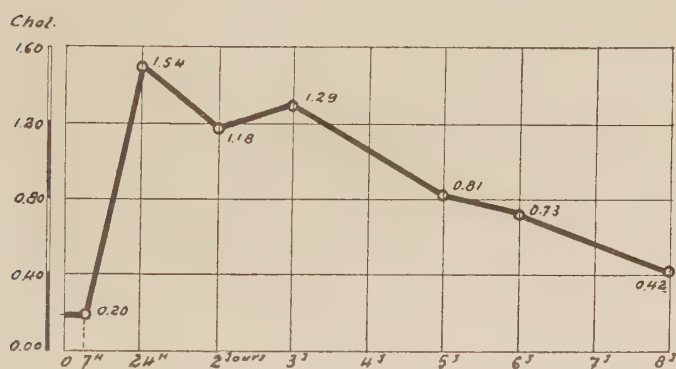


FIG. 17

Lapin. — Septicémie à streptocoques. — Guérison

Lorsque la septicémie est curable, la courbe représente, comme celle de l'érysipèle, un tracé continu d'hypercholestérolémie, mais les valeurs atteintes sont beaucoup plus élevées (fig. 17); comme pour l'érysipèle, l'augmentation du cholestérol sanguin persiste longtemps.

II. — *Septicémie à staphylocoques*

Nous avons réalisé, chez le lapin, avec un staphylocoque possédant une action hémolytique puissante, une septicémie mortelle en 36 heures.

Les résultats ont été semblables à ceux obtenus avec

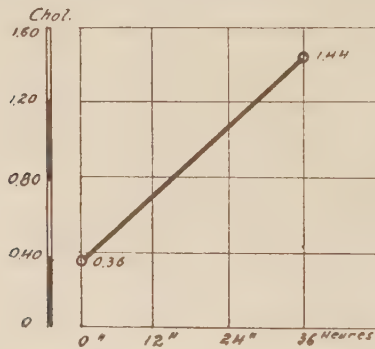


FIG. 18

Lapin. — Septicémie à staphylocoques
Mort en trente-six heures ; sang laqué

le streptocoque : à la mort, le sang était laqué ; la cholestérolémie, de 0 gr. 36 avant l'inoculation, s'était élevée à 1 gr. 44 (fig. 18).

III. — *Bacille Perfringens*

Mêmes résultats encore avec le bacille *Perfringens*. Les expériences faites ici, l'ont été soit avec le microbe lui-même, soit avec sa toxine.

1° La septicémie expérimentale du lapin, à Bacilles *Perfringens*, détermine, comme la streptococcémie, comme la septicémie à staphylocoques, une courbe continue d'hypercholestérolémie.

Suivant la virulence du microbe, la septicémie est mortelle ou non, l'hémolyse est plus ou moins accentuée, la cholestérolémie s'élève plus ou moins haut.

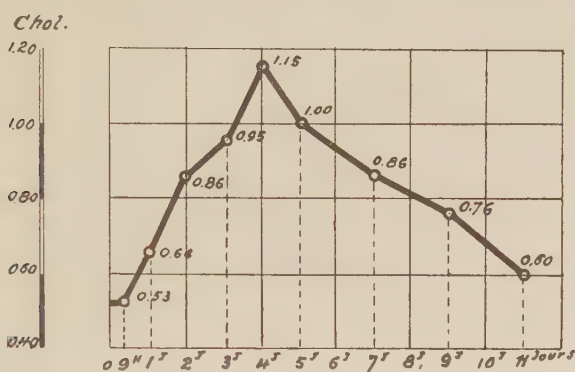


FIG. 19

Lapin. — Septicémie à bacilles *Perfringens*. — Guérison

Dans un cas, le taux du cholestérol sanguin passe de 0 gr. 77 à 1 gr. 10 en 24 heures ; sur le tracé reproduit ci-contre (fig. 19), on voit la cholestérolémie doubler en quatre jours ; chez un autre animal enfin, de 0 gr. 72 avant l'expérience, le cholestérol du sang atteint, après sept jours, le chiffre considérable de 2 gr. 72.

2° *Toxine Perfringens*. — On pratique, chez un cobaye, une injection intra-cardiaque de toxine *Per-*

fringens; l'animal meurt 5 heures après; le sang du cœur, partiellement laqué, renferme 0 gr. 62 de cholestérol au litre; avant l'injection, la cholestérolémie était de 0 gr. 37 (fig. 20).

L'hémolysine du Bacille Perfringens provoque donc, chez l'animal, une hypercholestérolémie précoce et considérable.

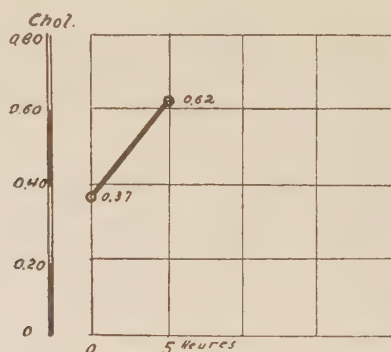


FIG. 20

Cobaye. — Injection intra-cardiaque de toxine Perfringens
Mort à la cinquième heure; sang partiellement laqué

Nous nous sommes demandé alors quelle serait l'influence sur la courbe du cholestérol sanguin de l'injection d'une toxine telle que la toxine tétanique ou diphtérique qui, aux doses utilisées, ne possèdent pas d'action hémolytique.

Or, nous avons constaté (fig. 21) qu'à l'inverse des résultats précédents, l'injection au lapin de *toxine tétanique* suscite une hypocholestérolémie marquée et

durable; ce n'est qu'au moment de la mort, au cours des convulsions agoniques de l'animal que la courbe se relève et dépasse la normale. Nous n'avons pu préciser la signification exacte de cette hypercholestérolémie terminale; peut-être est-elle due à l'atteinte des centres nerveux et à leur désintégration, selon la con-

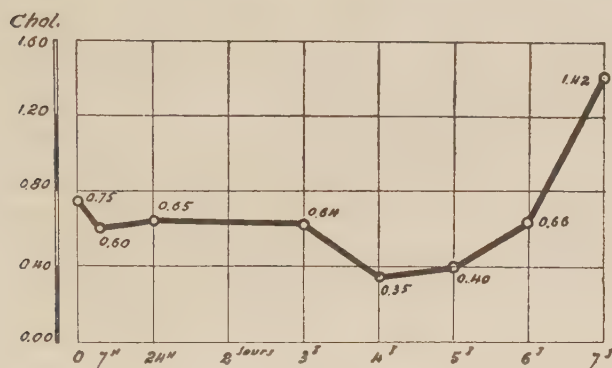


FIG. 21

Lapin. — Injection toxine tétanique
Mort au septième jour

ception ancienne de FLINT? Ce n'est là d'ailleurs qu'une hypothèse.

En ce qui concerne la *toxine diphtérique*, des expériences analogues aux précédentes ont été faites par LEURET et TRAISSAC. D'après ces auteurs, l'intoxication diphtérique expérimentale du chien entraîne une diminution de la cholestérolémie.

Loin d'amener une augmentation du cholestérol dans le sang, toxine tétanique et toxine diphtérique,

injectées à l'animal, créent donc de l'hypocholestérolémie et s'opposent ainsi, trait pour trait, aux toxines fortement hémolytiques (toxine *Perfringens*) qui provoquent toujours une augmentation accentuée de la cholestérolémie.

En résumé, microbes et toxines hémolysants, inoculés au lapin, déterminent un enrichissement du sang en cholestérol; or, comme l'a montré BESREDKA, comme nous l'avons vu, le sang des animaux d'expérience est laqué: l'hémolyse s'est produite *in vivo*. On doit donc penser que, pour une part à tout le moins, cette hémolyse a été facteur de l'hypercholestérolémie constatée et que, dans le sang laqué, *in vivo*, comme dans le sang laqué *in vitro*, la destruction globulaire accroît le cholestérol.

B. RÔLE DE L'HÉPATITE

On ne peut cependant affirmer que l'hypercholestérolémie constatée relève exclusivement de l'hémolyse; cette dernière, à elle seule, ne peut rendre compte d'un excès si considérable et surtout d'un excès si durable de cholestérol dans le sang. L'apparition des antihémolysines, en effet, s'opposerait à la prolongation de l'hypercholestérolémie si cette dernière n'était due qu'au seul processus hémolytique.

Mais, en réalité, il est certain que chez un lapin atteint de streptococcie, par exemple, d'autres lésions peuvent se produire que la destruction des globules rouges, d'autres facteurs d'hypercholestérolémie intervenir que l'hémolyse.

Parmi ces causes, il faut envisager, avant tout, croyons nous, la lésion du foie, l'hépatite toxi-infectieuse.

Depuis longtemps, on sait que la glande hépatique intervient dans le métabolisme du cholestérol. Il est possible qu'elle constitue un organe de réserve pour cette substance (GARDNER et LANDER, KHALATOFF).

Peut-être également est-elle capable d'en réaliser la synthèse; les expériences de REICHER, d'ABELOUS et SOULA semblent le montrer.

Mais le foie a surtout pour rôle d'excréter le cholestérol qui s'élimine de l'organisme presque exclusivement par la bile.

Sans doute, les auteurs n'admettent pas unanimement qu'il existe un rapport rigoureux entre la quantité de cholestérol ingéré, la cholestérolémie et la cholestérolchole. Cette absence de parallélisme ne saurait surprendre: le métabolisme du cholestérol, en effet, comme celui de beaucoup d'autres substances de l'organisme, comporte, sans doute, à côté des processus d'apport et de départ, des phénomènes de dépôt ou de mise en réserve dans divers organes, qui viennent compliquer son étude.

Un fait, en tout cas, est hors de conteste: expérimentalement, la ligature du canal cholédoque engendre une rétention, non seulement de la bilirubine et des sels biliaires, mais aussi du cholestérol; elle provoque une hypercholestérolémie accentuée.

Le même phénomène se retrouve en clinique: les ictères par rétention, qu'ils soient dus à l'hépatite (ictère catarrhal), ou à l'obstruction du canal cholédoque

par un calcul ou un cancer s'accompagnent d'augmentation du taux du cholestérol sanguin.

Au cours de la lithiasé biliaire, l'hypercholestérolémie traduit, d'après tous les auteurs, une insuffisance de la cellule hépatique, que cette insuffisance soit primitive, comme le soutient l'école de CHAUFFARD, ou qu'elle soit déterminée par le retentissement sur le parenchyme hépatique de l'atteinte des voies excrétrices de la bile (HARTMANN).

Au même titre et dans le même sens que l'ictère, l'hypercholestérolémie semble donc traduire « l'insuffisance du foie », c'est-à-dire la déficience excrétrice de l'organe qui prélude parfois, comme le dit CHABROL « à la grande insuffisance, tout court ».

On sait, en effet, qu'il n'existe pas de rapport entre le degré de la cholémie, au cours d'un ictère, et l'importance des lésions hépatiques: la jaunisse est intense au cours de l'ictère catarrhal, de pronostic bénin; l'ictère grave, au contraire, l'atrophie jaune aiguë du foie s'accompagne d'un subictère discret.

Pour expliquer ce paradoxe, FIESSINGER a énoncé la théorie de l'ictère par effraction: d'après cet auteur, la dislocation de la travée hépatique, la fissure tubulaire, localisées au voisinage de l'espace porte, expliquent le reflux de la bile des canalicules biliaires dans les capillaires sanguins; l'intensité de l'ictère ainsi constitué dépend de l'intégrité relative du parenchyme du foie, encore capable d'excréter les éléments de la bile. Par son existence, dit FIESSINGER, l'ictère révèle l'atteinte lésionnelle du lobule hépatique; dans son intensité, il traduit la valeur fonctionnelle du parenchyme sain.

Il en est de même de la cholestérolémie; les recherches expérimentales de DUCCESCHI, de BORGATTI, de KUSUMOTO, faites à l'aide de substances hépatotoxiques (chloroforme, toluylène-diamine) montrent que l'intoxication, à son début, s'accompagne d'une augmentation du taux du cholestérol sanguin; au contraire, lorsque le parenchyme hépatique est profondément touché, on observe un abaissement marqué de la cholestérolémie.

Chez l'homme, l'ictère grave, au cours de l'atrophie jaune aiguë du foie, s'accompagne d'hypocholestérolémie (CHABROL); les hépatites toxi-infectieuses bénignes, à type d'ictère catarrhal, présentent parmi leurs symptômes une hypercholestérolémie notable.

De même, en ce qui concerne les affections chroniques du foie, ce sont, d'après les travaux de FAUQUÉ et MANCEAU, les congestions simples de l'organe, les cirrhoses hypertrophiques, à leur début, qui engendrent une augmentation du cholestérol dans le sang.

Enfin, l'opposition que l'on constate, en ce qui concerne l'ictère, entre l'insuffisance hépatique « à foie présent » et l'insuffisance hépatique « à foie absent » consécutive à l'hépatectomie, se retrouve à propos de la cholestérolémie: comme la cholémie, la cholestérolémie des chiens hépatectomisés est basse, tandis que l'hépatite toxique expérimentale peut s'accompagner d'un ictère accentué et d'une augmentation marquée du taux du cholestérol dans le sang.

Cliniquement, aussi bien qu'expérimentalement, l'hépatite toxi-infectieuse semble capable de produire de l'hypercholestérolémie. Est-elle en cause chez les

lapins auxquels nous injectons, dans les veines ou sous la peau, une culture de streptocoques ou de bacilles *Perfringens*?

Depuis les travaux de WIDAL, de LEMIERRE et la thèse d'ABRAMI « sur les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires », il est classique d'admettre que des microbes introduits dans la circulation générale sont susceptibles, en s'éliminant par le foie, de déterminer une atteinte de cet organe et de créer ainsi un ictère.

Dans une série d'expériences récentes, FIESSINGER et CATTAN ont entrepris l'étude histologique et bactériologique de ces « hépatites d'élimination » et déterminé avec précision, par des biopsies successives, les lésions que la traversée du foie par divers microbes provoque au niveau de la cellule hépatique.

Ces auteurs ont constaté, chez le chien, que l'injection intraveineuse de microbes, qu'ils soient virulents (bac. typhique), dénués de pouvoir pathogène (bacillus mesentericus), ou même tués par la chaleur à 120°, est suivie, constamment, d'une atteinte notable et rapide du parenchyme hépatique.

L'hépatite ainsi provoquée se caractérise, au point de vue histologique, par la tuméfaction considérable des cellules de Kupffer, la dilatation des capillaires interlobulaires, l'infiltration par les polynucléaires du tissu interstitiel périportal; enfin par des altérations des cellules hépatiques elles-mêmes, prédominant autour de l'espace porte et consistant en dégénérescence granuleuse avec pycnose des noyaux.

Nous avons recherché, chez le lapin, l'influence de ces hépatites d'élimination sur le taux du cholestérol sanguin et vérifié, d'autre part, après la mort ou le

Lapins. — Injection intraveineuse d'une culture de streptocoques

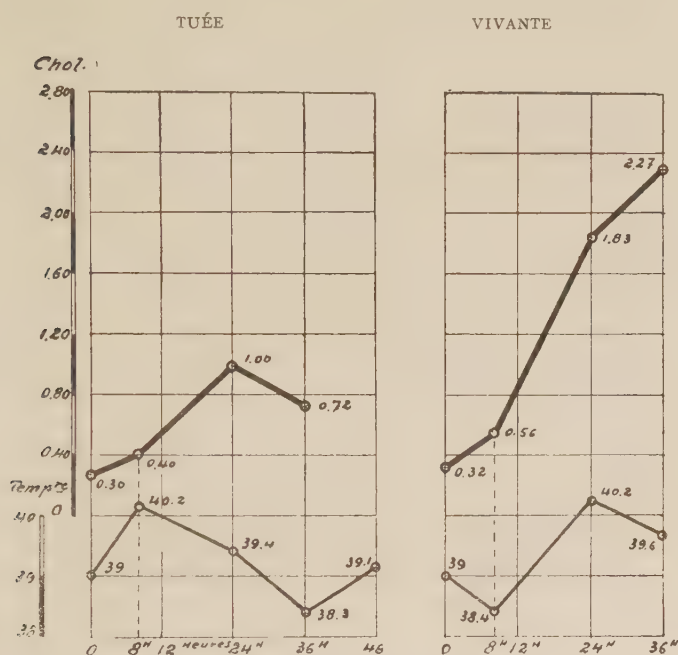


FIG. 22

sacrifice de nos animaux d'expériences, l'existence constante, d'altérations hépatiques.

Nous avons, tout d'abord, comparé les courbes de la cholestérolémie après injection intraveineuse de microbes vivants et de microbes tués: deux lapins sont

inoculés, le même jour, l'un avec une culture de *streptococcus* vivants et virulents, l'autre avec la même culture tuée par la chaleur; la température rectale des

Lapins. — Injection intraveineuse d'une culture de *B. Perfringens*

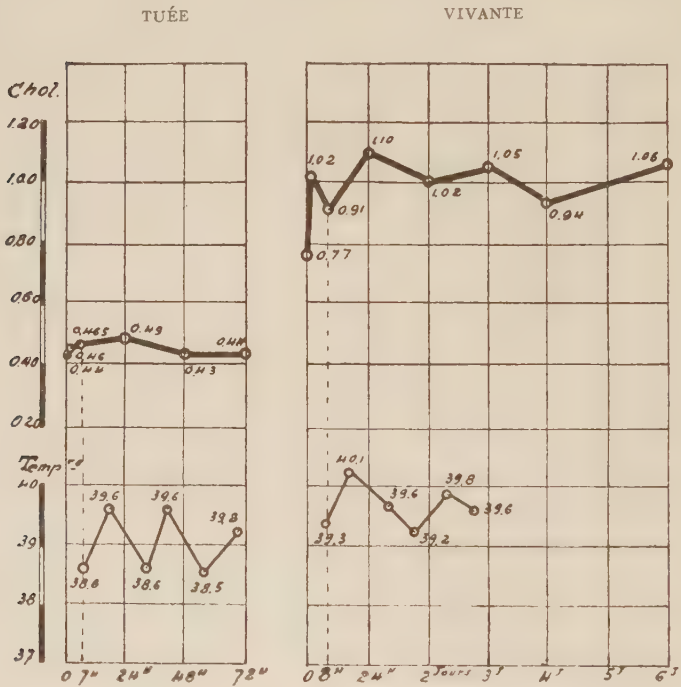


FIG. 23

animaux est prise trois fois par jour; 36 heures après l'injection, le lapin, inoculé avec les microbes vivants, meurt; celui qui a reçu la culture tuée, n'en parait pas incommodé.

On constate (fig. 22) que les courbes de température des deux lapins n'offrent pas de différence sensible. Par contre, les courbes de cholestérolémie sont très dissemblables : chez le lapin à qui l'on a injecté la culture vivante, le taux du cholestérol dans le sang monte jusqu'à la mort, et, parti de 0 gr. 32, atteint 2 gr. 27. Du même chiffre, 0 gr. 30, la cholestérolémie du lapin inoculé avec les microbes tués, passe à 1 gramme au bout de 24 heures pour redescendre ensuite.

Résultats analogues avec le Bacille *Perfringens* (fig. 23).

L'injection intraveineuse d'une culture tuée ne provoque, chez l'animal en expérience, qu'une augmentation minime du taux du cholestérol sanguin qui s'élève de 0 gr. 44 à 0 gr. 49 pour retomber à la normale 24 heures après. La culture vivante, au contraire, détermine une hypercholestérolémie plus accentuée et qui persiste jusqu'au sixième jour, date à laquelle l'animal est sacrifié.

Dans une autre expérience, la cholestérolémie du lapin, après injection intraveineuse de microbes tués, monte de 0 gr. 47 à 0 gr. 84 en deux jours et demeure encore supérieure à la normale (0 gr. 57) dix-huit jours plus tard ; l'injection des microbes vivants élève le cholestérol de 0 gr. 72 au chiffre considérable de 2 gr. 72.

L'élimination par le foie de microbes morts, comme celle de microbes vivants, engendre donc une augmentation de la cholestérolémie chez le lapin.

Comme le disent FIESSINGER et CATTAN, le passage d'un germe tué à travers le foie n'est donc pas abso-

lument inoffensif : il détermine constamment une hypercholestérolémie qui, même peu intense et rapidement régressive, ce qui n'est pas toujours le cas, n'en constitue pas moins la traduction humorale, très sensible et très sûre, d'une altération de la cellule hépatique.

Ce sont ces lésions que nous allons maintenant étudier.

Le foie des animaux en expérience est prélevé immédiatement après la mort, ou le sacrifice du sujet et fixé dans le liquide de Bouin. Après inclusion à la paraffine, il est débité en coupes de 5 à 7 μ d'épaisseur ; ces dernières sont colorées par les méthodes ordinaires : hémalum-éosine.

L'aspect des lésions observées nous a paru dépendre plus de la virulence du germe inoculé que de sa nature et varier suivant l'évolution plus ou moins aiguë et brutale de la septicémie réalisée.

L'examen histologique du foie du lapin, mort trente-six heures après l'injection intraveineuse d'une culture de streptocoques, montre des altérations de divers ordres : le tissu conjonctif de l'espace porte est infiltré par des cellules rondes, lymphoconjonctives, qui engainent les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires ; les capillaires sont dilatés et congestionnés ; les ramuscles terminaux de la veine porte renferment des débris hématiques et des amas de granulations pigmentaires témoignant d'un processus hémolytique intense ; les cellules de Kupffer apparaissent tuméfiées et renferment des grains de pigment. Les lésions des cellules hépatiques elles-mêmes sont

diffuses et intenses: homogénéisation du cytoplasme, aspects multiples de dégénérescence granulo-graisseuse, prédominant autour de l'espace porte, modifications de la colorabilité, pycnose du noyau; ces lésions aboutissent à la dissociation des travées hépatiques.

Mais il s'agit là d'infection suraiguë; quand l'évolution de la septicémie est plus lente (mort en trois ou quatre jours), l'aspect histologique est un peu différent.

L'infiltration périportale est plus accentuée et aboutit à la formation de nodules infectieux formés surtout de lymphocytes et de mononucléaires. La congestion vasculaire est moindre; les cellules de Kupfer sont hyperplasiées, les cellules hépatiques renferment de fines granulations pigmentaires. Les phénomènes de cytolyse, de dégénérescence grasseuse nous ont paru prédominer au centre du lobule; cependant, les cellules de la zone périportale ne sont pas indemnes et présentent des lésions d'homogénéisation; on constate, là encore, la dislocation des travées hépatiques.

Enfin, le foie d'un lapin, sacrifié sept jours après une injection intraveineuse de bacilles *Perfringens*, alors que l'animal présentait un état général satisfaisant, montre, avant tout, une réaction très vive des éléments lymphoconjonctifs: l'infiltration de l'espace porte par les cellules rondes est très accentuée; elle dessine les contours du lobule; lymphocytes et mononucléaires s'insinuent même entre les travées des cellules hépatiques; il existe une tuméfaction con-

sidérable des cellules de Kupffer ; par contre, on ne constate pas d'amas pigmentaires, aussi bien à l'intérieur du lobule que dans les vaisseaux sanguins de l'espace porte ; les altérations cellulaires sont discrètes : il n'existe pas d'aspect d'homogénéisation diffuse étendue à tout le lobule, mais seulement, au voisinage de l'espace porte, quelques îlots de cellules en état de dégénérescence graisseuse. La zone centrolobulaire est peu touchée.

Quoiqu'un peu différentes des lésions observées par FIESSINGER et CATTAN, ce qui tient sans doute à ce que les biopsies effectuées par ces auteurs étaient précoces — deux à trois heures après l'inoculation — les altérations que nous avons constatées ont même sens : les unes comme les autres indiquent la constance de l'atteinte du foie dans les maladies infectieuses expérimentales.

Cette hépatite dont nous venons de détailler les particularités histologiques est-elle seule responsable, avec l'hémolyse, de l'hypercholestérolémie que l'on constate, au cours des infections hémolytiques, chez le lapin ?

Ne peut-on penser que d'autres organes, par leur déficience ou leur hyperfonctionnement, interviennent dans les variations du taux du cholestérol sanguin ?

On sait que, pour CHAUFFARD, l'hypercholestérolémie reconnaît deux mécanismes pathogéniques différents : à côté de l'hypercholestérolémie passive, d'origine hépatique, par insuffisance d'excrétion, existerait une hypercholestérolémie active par hyperge-

nèse, due à un fonctionnement exagéré des glandes surrénales. Dans cette hypothèse, l'augmentation du taux du cholestérol sanguin résulterait d'un processus de défense de l'organisme, sous le mode d'une réaction des surrénales, ce qui cadrerait avec le rôle antitoxique attribué aux surrénales d'une part, au cholestérol de l'autre.

Sous réserve de son contrôle histologique, notons immédiatement que cette hypothèse se heurte à de fortes objections. L'examen de nos courbes montre déjà que la cholestérolémie des lapins d'expérience varie en proportion directe de la gravité de leur infection; chez les animaux qui ne résistent pas à la septicémie, c'est au moment de la mort que le taux du cholestérol est le plus élevé. Ce seul fait évoque plutôt l'idée d'une déficience de plus en plus accusée de l'organisme que celle d'une défense accrue du sujet malade; d'ailleurs, c'est précisément à une hypoépinéphrie que GRIGAUT attribue la diminution du cholestérol sanguin que l'on constate à la période d'état des infections chez l'homme; mais il reste à expliquer pourquoi, chez l'animal, au cours d'infections pourtant intenses, on n'observe jamais d'hypocholestérolémie, mais au contraire une augmentation extrême du cholestérol dans le sang.

Le rôle même des surrénales dans la cholestérogenèse est extrêmement discuté. CHAUFFARD l'admet, en s'appuyant sur les arguments suivants: chez le fœtus, la teneur des surrénales en cholestérol augmente dans les derniers mois de la vie intra-utérine,

au moment précis où l'organisme a besoin de lipoïdes pour le développement du système nerveux.

Expérimentalement, la surrénalectomie unilatérale entraîne, d'après TROISIER et GRIGAUT, une hypercholestérolémie, due à l'hyperplasie compensatrice de la glande restante.

Des recherches histochimiques montrent un parallélisme étroit entre la teneur des surrénales en cholestérol et les indices cytologiques de l'activité des cellules du cortex.

Enfin, cliniquement, on sait que dans un certain nombre d'affections (mal de Bright en particulier), l'hyperépiphrie joue peut-être un rôle (JOSUÉ, VAGUEZ) et que ces affections s'accompagnent précisément d'hypercholestérolémie.

La valeur de ces arguments a été contestée, en particulier par ASCHOFF, LANDAU et MAC NEE, LEULLIER. D'après ces auteurs, les surrénales ne constitueraient pour le cholestérol qu'un organe de réserve:

En effet, l'ingestion prolongée de cholestérol produit chez le lapin une augmentation de la teneur des surrénales en cette substance.

Les conclusions tirées par TROISIER et GRIGAUT de leur expérience de surrénalectomie unilatérale sont ruinées par ce fait que l'extirpation bilatérale des surrénales provoque une hypercholestérolémie encore plus considérable; d'ailleurs, au cours de la surrénalectomie unilatérale, l'augmentation du cholestérol de la glande restante serait consécutive à l'hypercholestérolémie; dans une première phase, il y aurait diminution du cholestérol de la capsule restée en place.

Enfin, ABELOUS et SOULA, à la suite d'expériences de digestion aseptique de fragments de glandes surrénales, attribuent à cet organe un pouvoir cholestérinolytique.

On voit, par ce bref exposé, la confusion et l'incertitude qui règnent au sujet du rôle de la surrénale dans le métabolisme du cholestérol.

Que nous montre l'examen histologique de cette glande chez les lapins soumis à une infection expérimentale à bacilles *Perfringens* ou à streptocoques et quelles conclusions pouvons-nous en tirer?

L'étude anatomo-pathologique des capsules surrénales de nos animaux d'expérience révèle l'existence d'une congestion de la médullaire, variable dans son intensité, suivant la virulence du germe injecté et le temps écoulé depuis l'injection: les phénomènes congestifs sont plus marqués lorsque l'infection a été brutale et que le lapin est mort en vingt-quatre ou trente-six heures; la dilatation des vaisseaux capillaires est moindre lorsque l'animal a été sacrifié après six à sept jours; il n'existe, nulle part, de foyers hémorragiques. Nous n'avons pas observé non plus d'altérations cellulaires, ni au niveau de la médullaire, ni dans les diverses zones du cortex dont l'ordination est conservée.

Ces constatations sont en accord avec celles de ROGER qui, étudiant les glandes surrénales de malades morts d'érysipèle, trouve également de la congestion localisée dans la médullaire.

Enfin, à l'autopsie de cobayes morts quelques heures après une injection intraveineuse de toxine *Per-*

fringens, WEINBERG note une congestion de divers organes: cœur, foie, rate, reins, capsules surrénales.

En ce qui concerne ces dernières, la congestion frappe à la fois la médullaire et le cortex; elle est particulièrement intense au niveau des zones fasciculée et réticulée; il existe des foyers hémorragiques, mais, à l'inverse de ce qui se passe au niveau du foie où les lésions cytologiques sont considérables (dégénérescence granulo-graisseuse, pycnose), on n'observe pas, dans la surrénale, d'altérations cellulaires.

En définitive, hormis le cas de toxines solubles d'activité extrême (WEINBERG), les lésions constatées au niveau des glandes surrénales, après infections streptococciques ou à bacilles *Perfringens*, sont minimales et constituées par de la congestion simple, à l'exclusion d'altérations cellulaires; c'est là un symptôme banal qui se retrouve à l'examen des autres organes de l'animal.

Au contraire, comme nous l'avons vu, le foie est profondément touché; la lésion de l'élément noble du parenchyme hépatique est marquée par des modifications cytologiques et des phénomènes de dégénérescence de divers ordres.

Cette atteinte élective du foie ne saurait nous étonner: plus que tout autre organe, il est exposé à réagir aux infections même atténuées. Les grands faits, mis en lumière par WIDAL, LEMIERRE et ABRAMI, auxquels se joint la notion d'hépatite d'élimination de FIESSINGER et CATTAN, permettent de comprendre que tout microbe, pénétrant dans l'organisme, ou qui lui est injecté, rencontrera, dans son élimination

nécessaire, d'abord et avant tout, le foie. L'atteinte des surrénales par les microbes (le rôle des toxines étant mis à part) suppose une infection plus sévère, une septicémie durable et importante: les surrénales ne sont pas, comme le foie, placées sur la grande voie par où passent les corps microbiens, vivants ou morts, dont se débarrasse l'organisme.

Hémolyse et hépatite, telles sont donc les deux causes qui, étroitement associées, expliquent la courbe cyclique d'hypercholestérolémie au cours des infections aiguës hémolytiques, chez le lapin.

Suffisent-elles à expliquer la courbe de l'infection humaine? Telle est la question que nous allons maintenant envisager.

TROISIÈME CHAPITRE

Les variations de la cholestérolémie dans les infections aiguës dues aux microbes hémolytiques, chez l'homme

Etude du tracé

Il nous faut, tout d'abord, reprendre avec quelques détails l'examen de la courbe de la cholestérolémie, au cours des infections aiguës hémolytiques de l'homme, que nous n'avons fait qu'esquisser dans l'introduction de ce travail.

CHAUFFARD, Guy LAROCHE et GRIGAUT ont, les premiers, étudié les modifications du taux du cholestérol sanguin dans l'infection en général.

Voici le schéma qu'ils en ont donné: Au cours des maladies aiguës, la courbe de la cholestérolémie présente des variations cycliques; pendant la période d'état, fébrile, elle est abaissée au-dessous de la normale; après la défervescence, à la convalescence, elle se relève, atteint, puis dépasse le taux physiologique en une phase d'hypercholestérolémie secondaire. Dans les maladies infectieuses, la courbe cholestérolémique et la courbe thermique se dessinent donc en sens

inverse et s'entrecroisent au moment de la défervescence.

Ces faits sont aujourd'hui classiques; ils ont été confirmés, au cours des infections les plus diverses, par de nombreux auteurs: MAURIAC et DEFAYE, ETIENNE, JOLLY et M^{lle} MONDELANGE, LEREBoulLET, DAVID et DONATO en France; Hugo PRIBRAM, BACMEISTER et HENES en Allemagne; KLINKERT en Hollande; Edwin HENES aux Etats-Unis; Julius BAUER et Karl SKUTEZKY en Autriche; OBAKEWITCH en Russie; MARANON et VARILLAS en Espagne.

Pour notre part, nous avons suivi les variations de la cholestérolémie au cours des maladies infectieuses dues aux microbes hémolytiques. N'ayant point observé de cas d'infections à bacilles *Perfringens*, nous avons surtout étudié des streptococcies. Pour que les phénomènes soient aussi peu complexes que possible, nous nous sommes attaché surtout aux streptococcies limitées: érysipèle de la face, angines à streptocoques, simples ou phlegmoneuses, ou compliquées d'otite ou de mastoïdite. De préférence enfin, nous avons étudié ces streptococcies quand elles survenaient chez des sujets jeunes, jusqu'alors vigoureux et ne présentant aucune tare organique.

Comme les auteurs précédents, nous avons retrouvé, dans l'ensemble, la courbe décrite par CHAUFFARD et ses collaborateurs.

Toutefois, nous avons constaté, chez quelques sujets examinés dès les premiers symptômes, que l'hypocholestérolémie de la période d'état était précédée d'une phase d'hypercholestérolémie décelable tout au

début de la maladie; cette période d'augmentation du cholestérol dans le sang est brève; elle ne dure

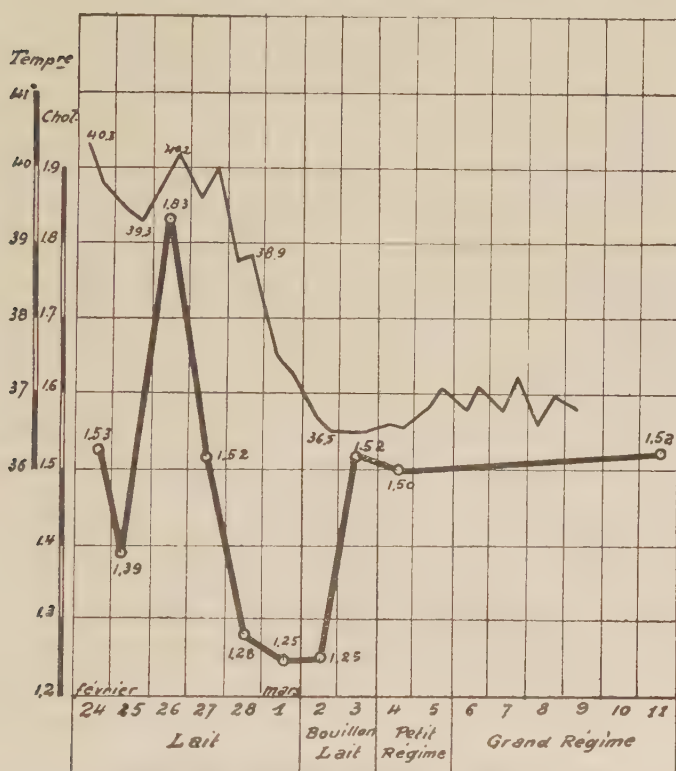


FIG. 24

Séd. — Erysipèle de la face

que deux ou trois jours en général, ce qui explique qu'elle passe facilement inaperçue; presque aussitôt, en effet, la courbe fléchit au-dessous de la normale et

se maintient basse pendant toute la période fébrile de l'affection. Sur les tracés ci-joints (fig. 1 et fig. 24) appartenant à des sujets atteints d'érysipèle de la face, chez qui nous avons pu suivre, jour par jour, la cholestérolémie depuis l'extrême début de la maladie, la phase d'hypercholestérolémie initiale est tout à fait nette.

A la défervescence, en même temps que la crise thermique, se produit, comme le dit ACHARD, une « crise cholestérinique ». Le taux du cholestérol remonte à la normale et la dépasse; cette phase d'hypercholestérolémie terminale nous a paru souvent très longue, beaucoup plus longue que ne le disent les classiques. Dans des infections qui avaient été bénignes et de courte durée, nous avons vu que le taux du cholestérol sanguin demeurait augmenté, pendant plusieurs semaines et même plusieurs mois: c'est ainsi que, chez un jeune soldat, indemne de toute tare organique, nous avons constaté, cinq mois après un abcès de l'amygdale, une hypercholestérolémie persistante de 2 gr. 82; chez un autre, trois mois et demi après une lymphangite streptococcique de la jambe, le taux du cholestérol sanguin demeurait à 3 gr. 09; un dernier enfin, atteint de mastoïdite, présentait encore, quatre mois après sa maladie, une cholestérolémie de 2 gr. 20.

De même, ACHARD a constaté qu'à la suite d'une simple amygdalite, le déséquilibre des protides qui, au cours des maladies aiguës, est parallèle, comme nous le verrons, au trouble cholestérolique, ne se réparait que lentement après la chute de la température.

(Au contraire, après un érysipèle, le retour du cholestérol sanguin à la normale se fait, dans la plupart des cas que nous avons observés, de façon assez rapide.)

Ces quelques exemples suffisent à montrer l'importance et la durée de l'hypercholestérolémie « de retour » ; nous en verrons la signification tout à l'heure.

En résumé, au cours des infections aiguës à microbes hémolytiques, chez l'homme, la cholestérolémie passe par trois phases successives ; une première phase, d'extrême début, très brève, d'hypercholestérolémie ; une deuxième, s'étendant à toute la période d'état où le taux du cholestérol sanguin est très abaissé ; une troisième période enfin, d'hypercholestérolémie, qui commence à la défervescence et se prolonge plus ou moins longtemps.

La courbe humaine est donc très différente de la courbe cyclique d'hypercholestérolémie que l'on observe chez le lapin ; à la période d'état, en effet, la maladie de l'homme est caractérisée par la diminution, la maladie expérimentale, par l'augmentation du taux du cholestérol dans le sang. Cette opposition semble avoir dérouté les observateurs ; elle nous fait supposer qu'un facteur nouveau, agissant sur la courbe de cholestérolémie en sens inverse de l'hémolyse et de l'hépatite, intervient dans la pathologie humaine.

Ce facteur, c'est, croyons-nous, la fièvre.

Hypocholestérolémie et fièvre

Depuis CHAUFFARD, tous les auteurs qui ont étudié la cholestérolémie au cours des infections aiguës, ont noté, comme lui, que l'hypocholestérolémie coïn-

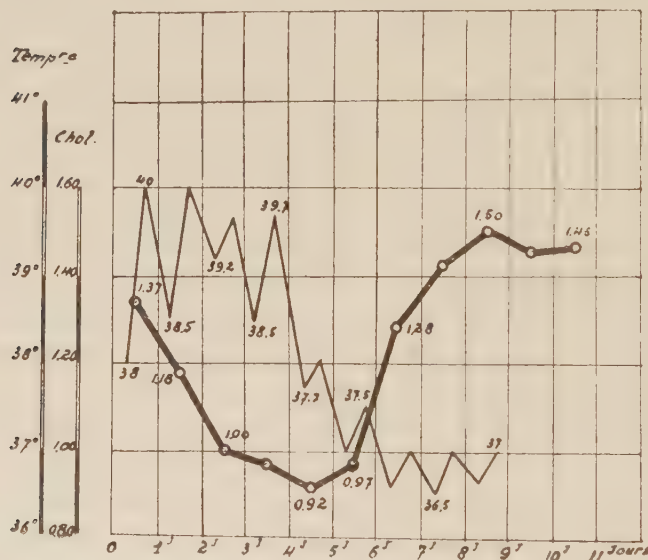


FIG. 25

Mor. — Erysipèle de la face

cidait avec la période fébrile de la maladie, que la courbe du cholestérol sanguin et la courbe thermique étaient inverses l'une de l'autre.

Nos tracés (fig. 1, fig. 24, fig. 25) viennent également à l'appui des constatations de CHAUFFARD; on y voit clairement l'hypocholestérolémie de la période d'état, qui dure tant que dure la fièvre.

Il est incontestable que, dans toutes les infections aiguës fébriles, il y a hypocholestérolémie ou, plus exactement, baisse du taux du cholestérol initial; en effet, on peut trouver, par exemple, des érysipèles ayant, à la période aiguë, 1 gr. 80 de cholestérol; mais il s'agit de sujets ayant, pour une cause quelconque (diabète, néphrite chronique, cancer), une cholestérolémie de départ élevée, 2 gr. 70, taux qui se retrouvait plus tard.

De même, il est probable que les faits récemment rapportés par GAUTIER, WEILL-HALLÉ et ABAZA, APERT, DEBRÉ, GILBRIN et MESSIMY, de rougeole améliorant passagèrement des néphroses lipoïdiques auraient montré, au cours de l'infection, un abaissement du cholestérol à un chiffre toutefois supérieur au taux physiologique.

Le lien qui existe entre la fièvre et l'hypocholestérolémie est donc bien connu. Mais tous les auteurs classiques admettent que l'hypocholestérolémie, au même titre que la fièvre, sont, l'une comme l'autre, des signes d'infection. Fièvre et hypocholestérolémie sont sur le même plan, ce sont deux témoins du défaut de résistance de l'organisme devant l'agression microbienne.

Cette hypothèse postule une proportion directe entre la gravité d'une maladie et la réaction thermique que cette maladie détermine. Cette relation existe sans doute souvent, mais non toujours; on ne peut admettre, comme loi générale, qu'une affection est plus grave qu'une autre parce qu'elle s'accompagne de plus de fièvre, et inversement. Notons d'ail-

leurs, sans vouloir entrer dans l'étude pathogénique de la fièvre, question de pathologie générale des plus obscures, que l'hyperthermie, au cours des toxi-infections microbiennes, est habituellement considérée comme une réaction de l'organisme à l'introduction de substances hypothermisantes; il est, dès lors, difficile d'admettre que l'hypocholestérolémie contemporaine de la fièvre traduise, au contraire, une moindre résistance de l'individu.

Pour nous, tout au contraire, la chute du cholestérol sanguin est une conséquence, un effet de la fièvre. La fièvre, de même qu'elle entraîne des modifications humorales diverses (hydrémie, hypoprotéïnémie), entraîne également l'hypocholestérolémie.

Nous allons essayer de justifier cette conception.

Il faut marquer, tout d'abord, que le lien existe entre la baisse de la cholestérolémie et la fièvre, quelle que soit la cause de la fièvre.

Les maladies infectieuses les plus diverses occasionnent cette baisse: pneumonie, rougeole, fièvre typhoïde (CHAUFFARD, G. LAROCHE et GRIGAUT), fièvre paratyphoïde (G. ETIENNE), streptococcémies, scarlatine (STROE), paludisme (PORAK), fièvre bilieuse hémoglobinurique (ROBERT, DUFOUR), variole (MARANON et VARILLAS). L'hypocholestérolémie se retrouve aussi nette dans les infections les plus légères et les plus éphémères pourvu qu'elles provoquent un mouvement fébrile: nous l'avons constatée au cours d'angines pultacées s'étant traduites par un simple clocher d'hyperthermie, exactement comme on la trouve au cours d'un accès paludéen. Elle existe

encore dans les hyperthermies qui ne relèvent pas d'infections: MM. LEREBoulLET, DAVID et DONATO l'ont mise en évidence en examinant le sang des sujets faisant des accidents sériques; nous avons fait la même constatation (fig. 26).

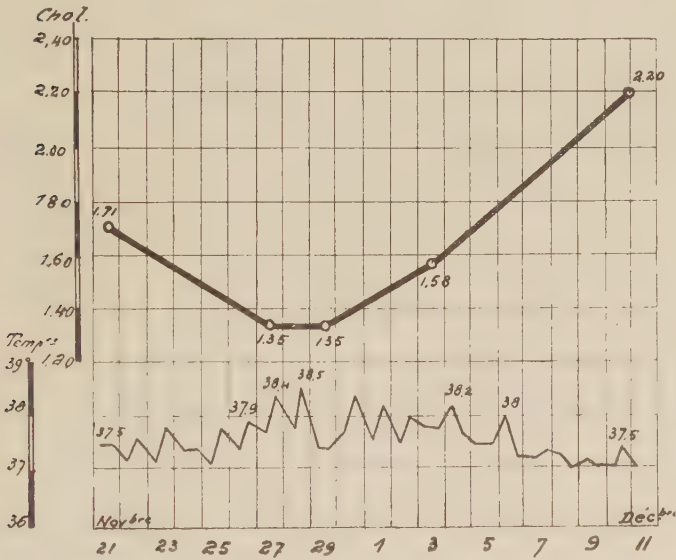


FIG. 26

Lég. — Diphtérie. — Accidents sériques

L'hypocholestérolémie s'observe encore lors des épisodes fébriles dus aux injections de vaccin; ROUZAUD et CABANIS, étudiant « les variations de la cholestérinémie au cours de la vaccination anti-typhoïdique », constatent que chaque injection est suivie d'une chute de la cholestérinémie, proportion-

nelle à l'intensité de la réaction thermique. Nous-même, avons vu la chute du cholestérol sanguin se produire après injection de vaccin Dmelcos.

De cette énumération de causes si diverses qui pourrait être encore allongée, peut-on déjà déduire que c'est à la fièvre que l'hypocholestérolémie est liée — comme à son ombre — et en aucune manière à la cause de la fièvre. Il devient difficile de relier l'hypocholestérolémie de la période d'état à une cause viscérale, à une lésion organique qui l'engendrerait puisque l'hypocholestérolémie se manifeste dans les conditions les plus diverses, incapables d'engendrer, toutes et également, une même lésion organique; le lien constant n'existe qu'entre l'hypocholestérolémie et la fièvre.

Une autre considération, aussi importante, croyons-nous, est de même signification: le taux de la cholestérolémie, en effet, se modifie, en rapport avec le tracé thermique, avec une égale mobilité.

Nous pouvons constater déjà, en examinant les tracés d'érysipèle de la face rapportés dans ce travail, que la cessation de l'état de fièvre, que la défervescence provoque une variation de la cholestérolémie d'une brusquerie extrême: en vingt-quatre ou quarante-huit heures, le taux du cholestérol revient à la normale. Il s'agit, de toute évidence là, d'un phénomène critique, d'une crise cholestérolique, analogue aux crises diverses — chlorurique, hydrurique, etc. — que l'on observe au moment de la guérison des maladies aiguës cycliques.

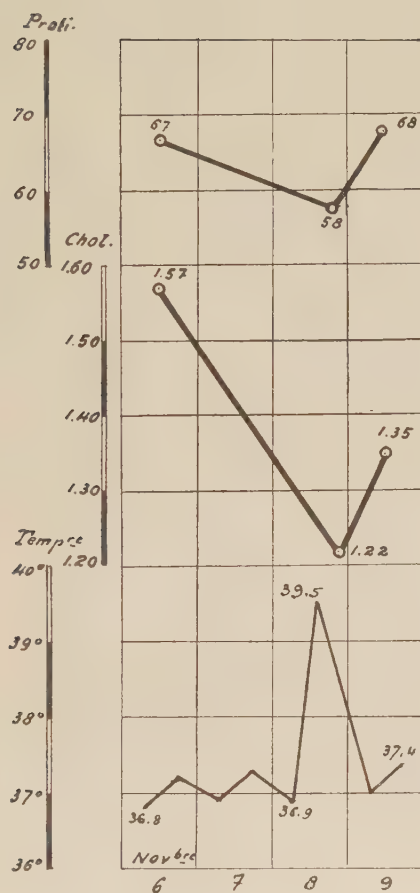


FIG. 27

X. — Paralyse générale. — Impaludation par voie intraveineuse
 Courbes de protéinémie et de cholestérolémie

Mais il y a plus. Si l'on dose le cholestérol du sang, avant, pendant et après un accès paludéen,

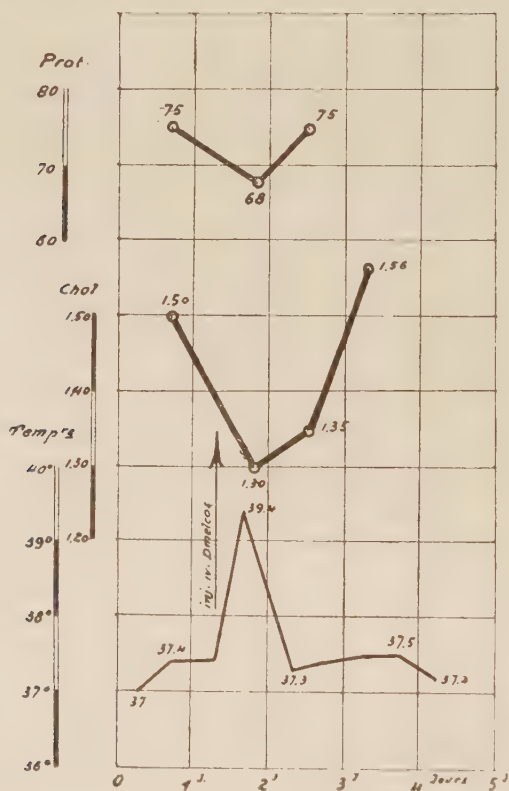


FIG. 28

Dum. — Chancre mou. — Injection intraveineuse de Dmelcos
Courbes de protéinémie et de cholestérolémie

comme nous avons pu le faire chez des paralytiques généraux soumis à la malariathérapie, on peut voir

(fig. 27) avec quel parallélisme strict varient et la température et le taux de la cholestérolémie. Il en est de même, après une injection intraveineuse de

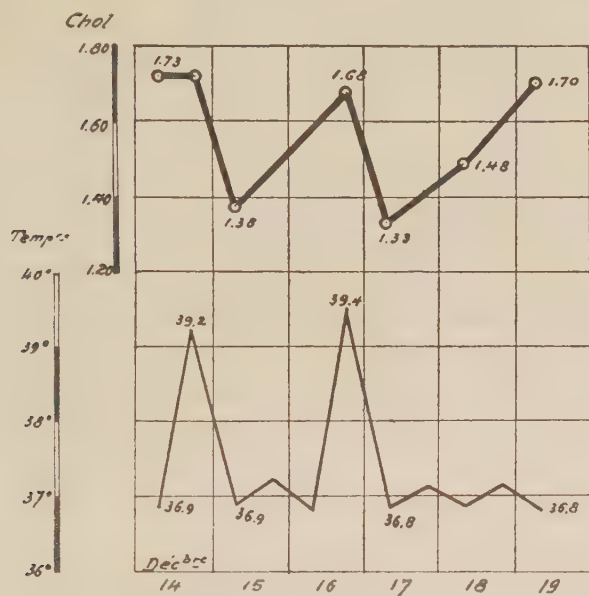


FIG. 29

Mon. — Chancre mou. — Injection intraveineuse de Dmelcos
Décalage de la courbe de cholestérolémie par rapport au tracé thermique

Dmelcos, chez des malades atteints de chancre mou (fig. 28).

Toutefois, il n'est pas rare de voir l'hypocholestérolémie se produire avec un retard de quelques heures sur la montée fébrile brusque. En cas de réaction vaccinale, où, en quelques heures, la fièvre monte

de $36^{\circ}9$ à $39^{\circ}2$, il arrive qu'au moment du clocher, le taux du cholestérol se trouve encore près de la normale. Et si l'accès est éphémère et que la température retombe très vite de $39^{\circ}2$ à $36^{\circ}9$, c'est au moment de la chute de la température que l'hypocholestérolémie peut être seulement saisie (fig. 29).

Mais le retard n'est jamais de longue durée; malgré un léger décalage, les variations du cholestérol sont liées aux variations de la fièvre. On ne saurait donc attribuer ces modifications du taux de la cholestérolémie, si promptes et si changeantes, à la lésion d'un organe, à l'atteinte des surrénales, par exemple, comme l'ont fait GRIGAUT, LEREBoullet.

Nous avons vu, par contre, que l'hypercholestérolémie de retour évoluait de façon beaucoup plus lente; c'est que cette dernière relève, elle, d'une lésion viscérale; elle est stable, comme il en est quand une lésion d'organe est à l'origine du trouble cholestérolémique.

Il reste enfin à se demander pourquoi les infections expérimentales du lapin donnent un tracé des variations de la cholestérolémie si différent de celui que l'on constate au cours des infections humaines. Chez l'homme, la caractéristique du tracé est représentée par la phase d'hypocholestérolémie de la période d'état; chez le lapin, le tracé est représenté par une ligne qui s'élève de plus en plus jusqu'à la mort. En cas d'infection plus légère (érysipèle de l'oreille), l'hypercholestérolémie, d'abord croissante, s'abaisse ensuite avec une grande lenteur, sans qu'on constate jamais d'hypocholestérolémie.

Et pourtant, entre deux affections aussi semblables que l'érysipèle expérimental de l'oreille du lapin et la maladie spontanée de l'homme, on ne saurait, sans invraisemblance, supposer qu'il existe des différences lésionnelles telles que l'une se traduise par de l'hyper-, l'autre par de l'hypocholestérolémie.

En réalité, les mêmes lésions se retrouvent dans l'un et l'autre cas; mais, dans la pyrexie humaine, la fièvre provoque la chute de la cholestérolémie. Chez l'animal cette cause n'interviendrait-elle donc pas?

Nous avons constaté, en effet, qu'au cours des infections expérimentales, le lapin ne présentait pas de fièvre. A l'état normal, la température du lapin paraît sujette à de fortes variations. Fixée par les classiques à 39°5, elle oscille, d'après notre propre expérience, entre 38° et 39°8, et cela d'un moment de la journée à l'autre. A cette température instable, l'injection microbienne n'apporte que peu de modification. Au cours de l'infection expérimentale, la température de l'animal continue à osciller à peu près dans les limites physiologiques. Sans doute, constate-t-on des poussées irrégulières, peu élevées et — sauf exception — non soutenues, mais rien de comparable à la courbe fébrile de l'homme comportant ce plateau ou ce dôme d'hyperthermie qui caractérise l'infection.

D'ailleurs, le lapin réagit également de façon irrégulière à l'injection de substances hyperthermisantes diverses. Alors que, chez le chien, le bleu de méthylène, le dinitrophénol 1-2-4, en injections intravei-

neuses, déterminent, à doses convenables, une hyperthermie accentuée, qui peut s'élever jusqu'à 44 ou 46°, par l'injection de ces mêmes substances, nous n'avons réussi à provoquer, chez le lapin, qu'une ascension modérée de la température, ne dépassant pas 1 à 2°. Encore, nos résultats ont-ils été inconstants. Il en est de même, d'après SIVADJIAN, pour l'huile soufrée qui, injectée à l'homme, produit pourtant un choc fébrile accentué.

Ainsi donc, chez le lapin, en général point de fièvre et, partant, point d'hypocholestérolémie; l'expérimentation représente ici une contre-épreuve vérifiant notre hypothèse que l'hypocholestérolémie est fonction de l'hyperthermie.

Cette conclusion se dégage encore de l'expérience suivante: ayant inoculé à un lapin, par voie intra-veineuse, une culture de bacilles *Perfringens* de virulence exaltée par passages et à un autre lapin, la même culture, tuée par la chaleur à 120°, nous eûmes la surprise de voir que l'injection des microbes morts provoquait une hypercholestérolémie plus forte que ne le faisait la culture vivante. C'est que, contrairement à la règle, le lapin atteint de septicémie présentait une fièvre en plateau. Au cinquième jour, une défervescence brusque (de 41°5 à 40°) s'étant produite, nous vîmes (fig. 30) la cholestérolémie s'élever rapidement jusqu'au taux considérable de 2 gr. 72, en même temps que l'état général de l'animal s'améliorait progressivement. Ayant réalisé une courbe thermique d'infection humaine, ce lapin anormal avait ébauché, de même, le tracé cholestérolémique de l'homme.

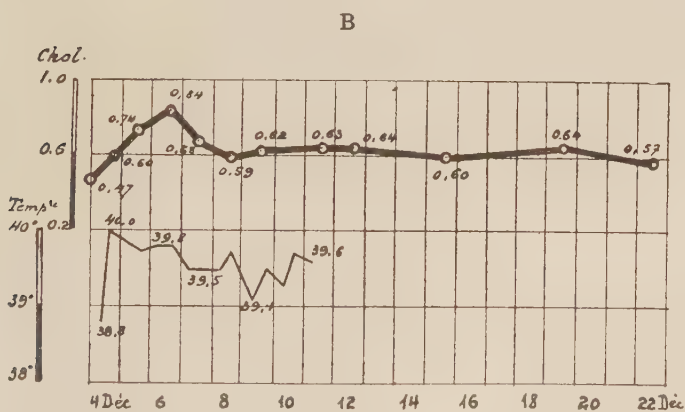
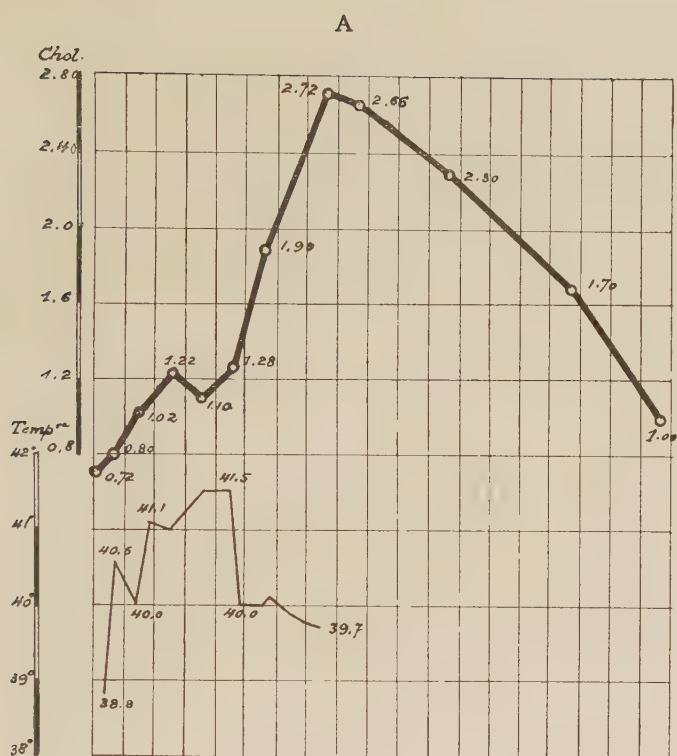


FIG. 30. — LAPINS

A. — Injection intraveineuse d'une culture de *Perfringens*, vivante. Hypercholestérolémie à la défervescence. — B. — Injection intraveineuse de la même culture de *Perfringens*, tuée. Courbe régulière.

L'hypocholestérolémie nous apparaît donc comme un trouble humoral qu'il convient de situer à côté des autres troubles humoraux, si mal connus du reste, qu'entraîne la fièvre. Elle a la même valeur que la chute des protides du sang dont M. ACHARD a montré la constance dans la fièvre.

De fait, les figures 27 et 28 montrent que, de sens inverse du tracé thermique, les courbes de protéinémie et de cholestérolémie évoluent parallèlement et se superposent assez exactement.

Hypothèses sur le mécanisme d'action de la fièvre

On peut, du reste, soupçonner par quel mécanisme la fièvre pourrait provoquer la baisse du cholestérol du plasma sanguin.

On sait que les maladies cycliques: — pneumonie, érysipèle de la face — s'accompagnent, à leur période d'état, de rétention aqueuse qui cesse à la défervescence, marquée par une polyurie critique.

Peut-on supposer que cette rétention d'eau provoque une hydrémie, une dilution du sang susceptible d'expliquer la diminution du cholestérol plasmaticque?

Le cholestérol, en effet, est une substance peu diffusible qui est retenue dans les vaisseaux sanguins et qui n'en sort ou n'y rentre pas avec la même facilité que l'eau et les cristalloïdes. Aussi peut-il subir des dilutions ou des concentrations en rapport avec les modifications de la masse du sang. C'est ainsi, par exemple, que les cardiaques œdémateux, chez qui

existe de l'hydrémie (WIDAL, BÉNARD et VAUCHER), ont un taux de cholestérol diminué dans le sang.

En ce qui concerne les œdèmes d'origine rénale, le problème est plus complexe, étant donné qu'au cours des néphroses ou des néphrites, il existe souvent des troubles du métabolisme des lipides. Cependant, chez trois malades atteints d'amylose rénale, avec œdèmes, CESTAN, SENDRAIL et LABRO ont constaté de l'hypocholestérolémie.

De même, dans une observation récente de MM. DUVOIR, LAUDAT, POLLET et J. BERNARD concernant un cas d' « anasarque pure », on voit notée à la période des grands œdèmes une cholestérolémie d'1 gr. 10 — avec 55 gr. 65 de protides — ; à la guérison, le taux du cholestérol s'est relevé, 1 gr. 54 — en même temps que celui des protides — 69 gr. 40.

Enfin, à l'inverse, GAROFEANO et DEREVICI ont constaté que la privation d'eau provoquait, chez le chien, une concentration du sang et une hypercholestérolémie légère.

Existe-t-il de l'hydrémie au cours de la période d'état des maladies infectieuses aiguës ?

Les recherches d'ENGEL, de SANDELOWSKY et surtout celles d'ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS ont montré qu'il existait, au cours des infections aiguës, des variations cycliques de l'indice réfractométrique du sérum. La période fébrile est caractérisée par une diminution de l'index, par une hypoprotéinémie ; à la défervescence, se produit une crise protéinique ; en vingt-quatre ou quarante-huit heures, la protéinémie revient à la normale. Comme celles

de la cholestérolémie, les variations de la protéinémie « s'inscrivent sur une courbe inverse de la courbe thermométrique ». Ce parallélisme des variations des albumines et du cholestérol du sang n'a rien qui surprenne, étant donné qu'il s'agit de substances dont la diffusibilité est également faible, étant donné aussi les combinaisons chimiques réciproques que forment ces substances dans le plasma sanguin.

Cette diminution de l'indice réfractométrique du sérum traduit-elle une hydrémie véritable, c'est-à-dire une diminution des albumines du sang par une augmentation de la masse sanguine; ou bien est-elle due à une diminution du taux des albumines dans un plasma de volume invariable?

L'hydrémie ne peut, à elle seule, expliquer la diminution du cholestérol et des protéines du sang. En effet, l'abaissement du taux de ces substances est parfois tel qu'il faudrait une augmentation de la masse sanguine considérable pour en rendre compte. D'autre part, en ce qui concerne les protéines, il n'existe pas seulement une diminution quantitative, mais un déséquilibre qualitatif — les différentes albumines n'étant pas, au cours des pyrexies, abaissées dans les mêmes proportions.

A côté du rôle possible, et partiel, de l'hydrémie, on ne peut exclure dans le déterminisme de l'hypocholestérolémie engendrée par les maladies infectieuses, la participation de « choc », dû à la pénétration dans le sang de microbes ou de protéines étrangères ou modifiées.

Or, le choc expérimental entraîne de l'hypocholestérolémie. STERN et REISS, CLEVERS, GAROFEANO et DEREVICI, ont, en effet, montré que l'injection de peptone provoquait, chez le chien, une chute du cholestérol sanguin, brusque et accentuée, en même temps que les autres manifestations du choc protéique.

Nous-même avons vu que l'injection intraveineuse de quelques centimètres cubes de bouillon, à des lapins, chez qui l'on avait pratiqué l'ablation des viscères abdominaux, amenait une chute de la cholestérolémie (par exemple de 0 gr. 56 à 0 gr. 32).

Enfin et surtout peut-être, les pyrexies provoquent une augmentation générale des combustions; elles accroissent le métabolisme et agissent à la manière d'une fonction thyroïdienne exaltée. De fait, il existe des relations étroites entre la cholestérolémie et les variations du métabolisme basal: Au cours de la maladie de Basedow, qui s'accompagne d'élévation du métabolisme de base, d'accélération des échanges nutritifs et — notons-le — d'hyperthermie, la cholestérolémie est — constamment — basse (Guy LAROCHE, HURXTHAL).

Dans l'hypothyroïdie, où les combustions sont ralenties et le métabolisme basal diminué, on observe, au contraire, une hypercholestérolémie accentuée (G. LAROCHE, BRONSTEIN).

Notons que, là encore, se retrouve le parallélisme que nous avons noté déjà, au cours des maladies fébriles, entre les modifications de la cholestérolémie et celles de la protéinémie. D'après MM. LOEPER, SOULIÉ et TONNET, l'hyperthyroïdisme s'accompa-

gne d'une diminution, l'hypothyroïdisme d'une augmentation des albumines du sérum.

Les expériences de PARHON et de ses collaborateurs, DEREVICI, BLINOFF, TRIFON, WERNER confirment les données cliniques précédentes: les syndromes hypothyroïdiens expérimentaux s'accompagnent d'hypercholestérolémie, l'hyperthyroïdie, d'hypocholestérolémie.

On peut encore provoquer expérimentalement une accélération des combustions cellulaires, réaliser une fièvre expérimentale en usant de substances chimiques diverses, et en particulier du dinitrophénol 1-2-4.

Ce corps, qui a été étudié par MM. MAGNE, MAYER et PLANTEFOL, L. BINET, élève la température en augmentant les combustions.

Au cours de leurs expériences, entreprises sur le chien, M. MAYER et ses collaborateurs ont dosé le cholestérol sanguin; ils ont obtenu des résultats peu nets: la cholestérolémie variait toujours de façon minime, et tantôt augmentait, tantôt diminuait.

Mais les expériences de ces auteurs étaient d'une brièveté extrême, la mort de l'animal survenant, en général, en moins d'une demi-heure. Or, nous avons vu, chez l'homme, que l'hypocholestérolémie suivait l'élévation de la température, avec un certain retard. Nous avons donc cherché à réaliser des hyperthermies moins brutales et plus prolongées que les précédentes. Ayant pratiqué, chez deux lapins, des injections de dinitrophénol 1-2-4 (1 cgr. par kilo d'animal d'une solution au 1/1.000° de dinitrophénate de soude, injecté en plusieurs fois), nous avons réussi à élever

pendant quelques heures la température des animaux et constaté une baisse de la cholestérolémie pendant la phase d'hyperthermie. Dans une expérience (fig. 31), le cholestérol du sang est tombé de 0 gr. 69 à 0 gr. 54; dans l'autre (fig. 32), de 0 gr. 35 à 0 gr. 30.

Tous ces faits sont sans doute de grande impor-

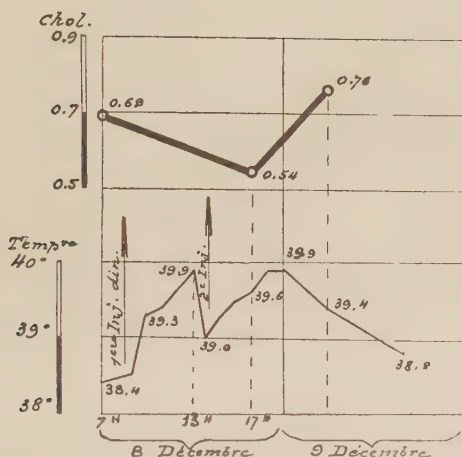


FIG. 31

Lapin, 2 kg. — Injection sous-cutanée de 25 cc. d'une solution à 1 p. 1.000 de dinitrophénate de soude

tance, puisque l'accélération des combustions est un processus que l'on retrouve dans toutes les infections aiguës fébriles de l'homme.

La série d'arguments que nous venons de rassembler n'autorise-t-elle pas à admettre que l'hypocholestérolémie de la période fébrile des infections fait partie du cortège symptomatique des altérations

humorales qu'engendre la fièvre et qui prennent fin à la défervescence par un processus critique.

La courbe ascendante, puis lentement descendante de la cholestérolémie du lapin infecté, expliquée par

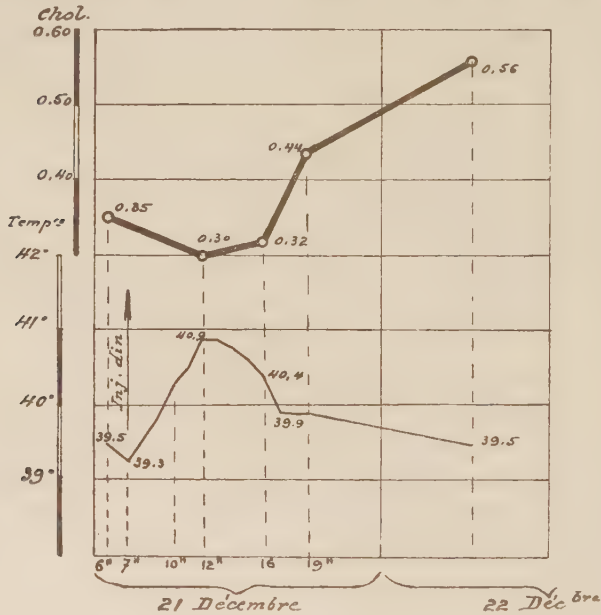


FIG. 32

Lapin, 3 kg. 800. — Injection sous-cutanée de 40 cc. d'une solution à 1 p. 1.000 de dinitrophénate de soude

l'hémolyse, puis par l'hépatite, ne contraste donc qu'en apparence avec le tracé en dépression de l'infection humaine.

Il en est de ce dernier comme des tracés de température de typhiques, rapportés par MM. ACHARD,

LEMIERRE et Et. BERNARD, MELNOTTE, et sur lesquels on voit se produire, par suite de l'évolution d'une néphrite azotémique, une transformation de la courbe caractéristique de la fièvre typhoïde, effondrée en son milieu: du fait de l'azotémie, il y a fièvre au début, fièvre à la fin, et température basse au centre, tant que dure la rétention uréique.

Sur les courbes de spirochétose ictéro-hémorragique, on voit encore le même aspect: fièvre élevée au début, puis, quand l'azotémie s'établit, chute de la température qui ne rebondit qu'au retour de l'urée à la normale (DE LAVERGNE).

Le tracé de la cholestérolémie de l'infection humaine est de même type: s'il s'écrase en son milieu, c'est du fait de la fièvre. La fièvre fait écran, dissimule l'hypercholestérolémie, comme l'azotémie fait écran et dissimule la fièvre.

Hypercholestérolémie du début et de la fin **Rôle de l'hémolyse et de l'hépatite**

Mais en réalité, à côté de la fièvre, et en sens inverse, hémolyse et hépatite interviennent pour modifier la courbe cholestérolémique de l'homme, comme nous les avons vues intervenir chez le lapin.

Si, à la période d'état de la maladie, le facteur hyperthermie est prépondérant, c'est qu'à ce moment, l'hépatite n'est qu'à son début, c'est que l'hémolyse, même intense, ne peut s'exercer que de façon transitoire, étant annihilée au bout de quelques jours par les antihémolysines que l'organisme fait naître.

Ce n'est donc que dans les premiers jours de l'infection que l'on pourrait constater l'influence de l'hémolyse. De fait, il semble qu'il en soit ainsi : voici un homme jeune, vigoureux ; il présente un placard d'érysipèle en ailes de papillon, qui vient à peine de s'accuser. Chez lui, le taux du cholestérol sanguin est de 1 gr. 93. Quelle peut être la cause de cette hypercholestérolémie ? A ce moment, on ne peut déjà supposer établies des lésions viscérales qui provoqueraient le trouble humoral. Par contre, on sait qu'au niveau du bourrelet, le derme est le siège d'une culture abondante de streptocoques hémolytiques, envahissant l'exsudat séro-fibrineux, encombrant la lumière des vaisseaux lymphatiques. Dans cette même région, les capillaires sanguins sont distendus, laissant extravaser des hématies. M. ROGER, décrivant l'anatomie pathologique de l'érysipèle, observe, qu'un peu plus tard, « les vaisseaux sanguins sont entourés de petites granulations jaunâtres provenant du pigment sanguin précipité et transformé ». Ainsi, sur place, l'hémolyse s'exerce, comme elle peut aussi s'exercer à distance quand la toxine hémolytique pénètre dans la circulation sanguine. M. ROGER souligne, du reste, la baisse « considérable » du chiffre des globules rouges que l'on peut constater dans l'érysipèle de la face. Cette anémie est la marque du processus d'hémolyse qui se manifeste *in vivo*. Pour toutes ces raisons, n'est-il pas légitime — en liaison avec les constatations expérimentales que nous avons rapportées au début de ce travail — d'attribuer la phase initiale d'hypercholestérolémie à l'hémolyse microbienne ?

Quant à l'hépatite, ce n'est que peu à peu qu'elle se constitue. Longtemps masquée par la fièvre, son action ne se manifeste qu'à la convalescence, par l'hypercholestérolémie « de retour » (fig. 33).

L'ascension du cholestérol sanguin, à la déferves-

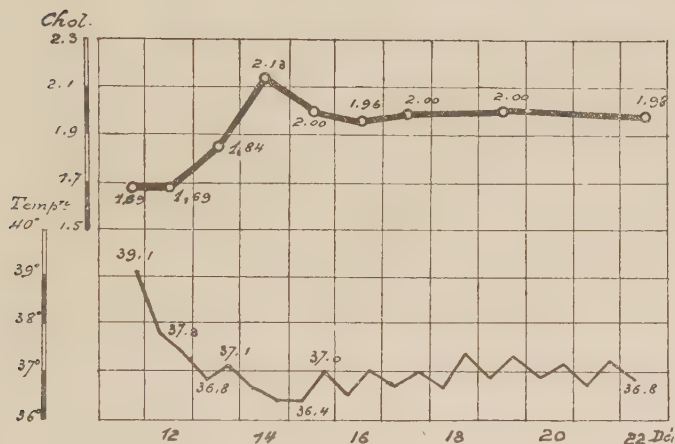


FIG. 33

Han. — Angine à streptocoques
Hypercholestérolémie à la défervescence

cence, quand elle dépasse la normale et se prolonge, n'accompagne pas les processus d'immunisation, ne préside pas à l'édification des anticorps, suivant les expressions de CHAUFFARD; elle révèle, au contraire, la persistance d'une hépatite dont elle n'est pas d'ailleurs, comme nous allons le voir, le seul symptôme.

Chez l'animal, l'augmentation du cholestérol sanguin s'accompagne de lésions d'hépatite décelables histologiquement. En ce qui concerne l'homme, nous n'avons plus l'appui des constatations histologiques, mais nous avons d'autres preuves. Chez lui, aussi, l'hypercholestérolémie de retour est longue, elle est stable, caractère d'évolution qui suppose une lésion organique. Mais pourquoi du foie plus que de tout autre viscère? Parce que cette hypercholestérolémie de retour peut s'observer à la suite d'infections, même très légères, fugaces, et aussi après l'injection de vaccins. Or, plus que tout autre, le foie, organe éliminateur, est exposé à réagir aux infections, même atténuées.

D'ailleurs, à l'hypercholestérolémie s'associent d'autres signes d'insuffisance hépatique que la clinique ou le laboratoire permettent de déceler. C'est ainsi que, chez certains de nos malades, atteints d'érysipèle de la face ou de mastoïdite, ou d'un simple phlegmon de l'amygdale, ou d'une lymphangite streptococcique, nous avons constaté, après guérison, outre l'augmentation du cholestérol sanguin, très souvent de l'urobilinurie, parfois la présence de pigment et de sels biliaires dans les urines. Ces sujets présentaient un peu de subictère ou, plus fréquemment, sans ictère clinique, un certain taux d'hypercholémie, décelée par la méthode de Gilbert, Herscher et Posternak.

Enfin, nous avons mis en évidence, quelquefois, par l'épreuve du rose bengale, un trouble de la fonction chromagoue du foie. C'est ainsi que, dans un

cas de scarlatine, suivie d'adénite suppurée à streptocoques, nous trouvâmes à la convalescence un rose bengale de 6 mmgr. 9 au litre, soit une rétention moyenne du colorant, coïncidant avec une cholestérolémie de 2 gr. 66.

Ces faits sont d'ailleurs bien connus. On sait que le foie est fréquemment touché au cours des états infectieux. Ces derniers, d'après FIESSINGER et WALTER, s'accompagnent généralement d'une hypercholémie dont est responsable une lésion hépatique.

BERNHEIM, ELTON signalent que l'hypercholémie est constante au cours de la pneumonie; elle est fréquente dans les streptococcémies (FIESSINGER, CASTÉRAN et HUSSEIN IBRAHIM), dans l'érysipèle (WAUTHIER, FIESSINGER), dans la fièvre typhoïde (FIESSINGER et CASTÉRAN, BERNHEIM).

Ces résultats de la bilirubimétrie sont confirmés par toutes les réponses des divers tests hépatiques.

Mais, fait important: après la défervescence, la chute de la cholémie se fait d'une façon lente, l'hypercholémie persiste plusieurs jours encore. Les constatations des auteurs confirment donc les nôtres: après la guérison de la maladie, des signes divers d'insuffisance hépatique — dont l'hypercholestérolémie — subsistent. Leur disparition se produira plus ou moins lentement, suivant la rapidité avec laquelle se répareront les lésions d'hépatite. En ce qui concerne l'hypercholestérolémie, nous avons vu que, souvent, sa durée était longue, de plusieurs semaines ou même de plusieurs mois. Cependant l'affection originelle avait été bénigne et brève. La maladie était

éteinte depuis longtemps, alors que persistait encore son retentissement sur la glande hépatique.

Ainsi donc, chez l'homme comme chez l'animal, la courbe cholestérolémique des infections aiguës hémolytiques, s'explique par l'intervention de l'hémolyse et de l'hépatite. Mais, dans la maladie humaine, l'influence de ces deux facteurs est masquée, pour un temps, par l'action de la fièvre.

On conçoit que, suivant l'importance relative de chacun de ces trois phénomènes, la courbe de cholestérolémie puisse varier grandement — et ceci explique les tracés atypiques constatés par tous les auteurs. Dans la règle, à la période d'état de la maladie, le facteur hyperthermie l'emporte. Ce fait explique que si, dans l'ictère catarrhal, on trouve constamment de l'hypercholestérolémie, au cours des ictères infectieux aigus, l'augmentation du cholestérol sanguin puisse manquer parfois ou même être remplacée par de l'hypocholestérolémie, l'influence de l'hépatite étant alors dominée par celle de la fièvre.

Inversement, on peut concevoir que, dans le cas de septicémie à bacilles *Perfringens* par exemple, l'hypercholestérolémie due à une hémolyse intense puisse compenser, même au delà, la baisse entraînée par la fièvre. Ce qui pourrait avoir été le cas chez un malade de MM. BAIZE et MAYER, puisqu'il est signalé, comme un fait singulier, que les hématies, loin d'être hyporésistantes, étaient hyperrésistantes. Cette augmentation de la résistance globulaire serait le témoin de l'hypercholestérolémie.



La fièvre mise à part, quelle est l'importance relative de l'altération du globule rouge ou de la lésion de la cellule hépatique dans les variations de la cholestérolémie? Il est assez difficile de le dire; toutefois, l'atteinte hépatique nous paraît, habituellement, être la cause prépondérante, le facteur principal d'hypercholestérolémie. L'hémolyse, en effet, ne saurait avoir qu'une action éphémère; l'influence de l'hépatite, au contraire, invisible à la période d'état de la maladie, se prolonge, évidente, après la défervescence en une hypercholestérolémie-séquelle que nous avons vue, dans quelques cas, persister longtemps.

Mais, peut-être, est-il vain de chercher à séparer ces deux facteurs — hémolyse et hépatite — de tenter de dissocier leurs actions que la pathologie nous montre combinées. Ne peut-on concevoir la genèse des variations de la cholestérolémie, au cours des infections aiguës hémolytiques, de la façon dont on envisage la pathogénie des ictères? Après avoir si longtemps opposé ictères par hépatite et ictères par hémolyse, ne tend-on pas à considérer, à l'heure actuelle, que la plupart des ictères toxi-infectieux sont d'origine mixte, que l'hépatite et l'hémolyse s'associent pour leur donner naissance.

Dans les conclusions de son livre sur les Ictères, CHABROL dit: « Un afflux de matériaux hémoglobiques, une débilité, acquise ou héréditaire, de

l'émonctoire hépatique, telles sont les deux conditions fondamentales de la majorité des ictères. »

Comme la bilirubine, le cholestérol prend naissance par la destruction du globule rouge ; comme la bilirubine, il s'élimine par le foie. Au cours des processus infectieux hémolytiques, il y a, à la fois, hypergénèse de cholestérol et de pigment biliaire et insuffisance d'élimination de ces deux substances.

Ce n'est pas, nous semble-t-il, forcer les faits que de faire ce rapprochement et de conclure qu'un afflux de cholestérol par hémolyse, une altération de l'émonctoire hépatique constituent les deux conditions fondamentales des variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës à microbes hémolytiques.

A côté d'elles, la fièvre n'intervient que comme un écran qui dissimule les effets de la désintégration du globule rouge et de la lésion de la cellule hépatique. Les modifications qu'elle imprime à la courbe de la cholestérolémie n'ont pas d'autre signification que les variations concomitantes des divers constituants plasmatiques. Leur étude a néanmoins l'intérêt de montrer les liaisons qui existent entre le cholestérol et les albumines du plasma sanguin, combinaisons que la précipitation du cholestérol *in vitro* met également en évidence.

Conclusions

Les variations de la cholestérolémie, au cours des maladies infectieuses aiguës dues aux microbes hémolytiques, se produisent suivant trois phases :

Hypercholestérolémie au début, brève.

Puis, hypocholestérolémie, à la période d'état.

Enfin, hypercholestérolémie de retour, à la convalescence.

I. — *La phase initiale d'hypercholestérolémie est fonction de l'hémolyse.*

En effet :

a) *In vitro*, les microbes hémolytiques et leurs toxines sont des agents de cholestérologénèse ; le dégagement du cholestérol est proportionnel à l'intensité de l'hémolyse, c'est-à-dire à la désintégration plus ou moins complète du stroma de l'hématie.

Toutefois, certains microbes, tels que Bacille *Perfringens* et Streptocoque, sont capables, après avoir libéré le cholestérol des hématies, d'amener sa précipitation. Ce phénomène est lié à une baisse du pH que le développement du microbe entraîne dans le milieu de culture, l'acidité déterminant la floculation du cholestérol.

b) *In vivo*, l'inoculation au lapin de microbes ou de toxines hémolysants provoque, d'une part, le laquage du sang, d'autre part, de l'hypercholestérolémie: dans le sang laqué, *in vivo*, comme dans le sang laqué *in vitro*, la destruction globulaire détermine un enrichissement en cholestérol.

c) Chez l'homme, enfin, au cours d'un érysipèle de la face, par exemple, l'hémolyse se produit localement, ou même à distance, si la toxine pénètre dans la circulation sanguine. On observe une diminution considérable du nombre des globules rouges.

Liés aux constatations expérimentales précédentes, ces faits permettent d'attribuer à l'hémolyse l'hypercholestérolémie initiale concomitante.

II. — *L'hypocholestérolémie de la période d'état est une conséquence de la fièvre.*

En effet:

Les causes de fièvre les plus diverses déterminent toutes l'hypocholestérolémie.

Les variations de la cholestérolémie suivent fidèlement celles du tracé thermique; des modifications si promptes ne sauraient relever d'une lésion viscérale.

Enfin, l'expérimentation nous sert de contre-épreuve: le lapin, qui, en général, ne présente pas de fièvre, ne présente pas non plus d'hypocholestérolémie.

La fièvre entraîne sans doute la baisse du cholestérol sanguin par l'un des mécanismes suivants: soit par hydrémie, soit par un phénomène de choc, soit enfin, par accélération des combustions.

III. — *L'hypercholestérolémie de la convalescence est un signe d'hépatite.*

En effet :

Chez l'homme, comme chez l'animal, on ne peut faire dépendre de l'hémolyse une augmentation durable du cholestérol sanguin ; il faut donc faire intervenir une autre cause d'hypercholestérolémie.

Le foie élimine le cholestérol de l'organisme ; l'insuffisance — excrétrice — de la cellule hépatique détermine de l'hypercholestérolémie.

Or, chez l'animal, l'inoculation de microbes — vivants ou morts — entraîne l'apparition d'une « hépatite d'élimination » (FIESSINGER).

Nous avons constaté que, chez le lapin, à l'élévation de la cholestérolémie, correspondaient, de façon constante, des signes histologiques d'hépatite.

Chez l'homme, enfin, convalescent d'infection aiguë à microbes hémolytiques, nous avons trouvé, tant que durait l'hypercholestérolémie « de retour », des symptômes cliniques ou humoraux d'insuffisance hépatique.

Vu:
Nancy, le 10 janvier 1934.
Le Président de thèse,
DE LAVERGNE.

Vu et approuvé:
Nancy, le 11 janvier 1934.
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer:
Nancy, le 12 janvier 1934.
Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ,
Président du Conseil
de l'Université.

Bibliographie

- ABELOUS et SOULA. — *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1921, t. 86, p. 85.
- ABRAMI. — Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires. Thèse Paris, 1910-11.
- ACHARD. — Les crises dans les maladies cycliques. (Masson), 1932.
- Troubles des échanges nutritifs. (Masson), 1926.
- Les maladies typhoïdes. (Masson), 1929, p. 217 et 189.
- ACHARD, GRIGAUT, LEBLANC et DAVID. — L'équilibre lipoïdique du sérum sanguin dans les maladies aiguës (1928). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, t. XXVI, p. 414, n° 3.
- ACHARD, LEBLANC et ROUILLARD. — Néphrite aiguë dans la fièvre typhoïde. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1914, t. II, p. 29.
- ACHARD, TOURAINE et SAINT-GIRONS. — Recherches sur les variations cycliques des albumines du sérum dans les infections aiguës. *Archives de Méd. expériment.*, septembre 1912, p. 647.
- ANITSCHOW. — *Beitr. für Patho. Anatomie und Patho.*, 1913, t. 56.
- APERT. — Deux cas de coïncidence de néphrose lipoïdique avec la rougeole. *Monde Médical*, 15 mai 1933, p. 637.
- ASCHOFF. — *Beitr. für Patho. Anatomie und Patho.*, 1910, t. 47, p. 1.
- AUTENRIETH et FUNCK. — *Münchener Medizin. Wochenschrift*, 1913, t. 60, p. 1243.

- BACMEISTER et HAVERS. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1913.
- BACMEISTER et HENES. — Untersuchungen über den cholesteringehalt des menschlichen Blutes bei verschiedenen inneren Erkrankungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Leipzig, 1913, XXXIX, 544.
- BAIZE. — Les septicémies à bacille *Perfringens*. *Gazette des Hôpitaux*, 4 et 11 janvier 1930.
- BAIZE et MAYER. — Sur un cas de septicémie puerpérale à bacille *Perfringens*. Société Médicale des Hôp. de Paris, 15 nov. 1929.
- BANG. — *Biochemische Zeits.*, 1918, 90, p. 383.
- BAUER et SKUTEZKY. — Zur Pathologie der Blutlipöide. *Wien. Klinische Wochenschrift*, 1913.
- BECKMANN. — *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1928, n° 48, p. 1042.
- BÉNARD (R.). — Le foie dans la scarlatine. Thèse Paris, 1910.
- BERNHEIM. — The icterus Index. *Journal of the American Medical Association*, 26 janvier 1924, p. 291.
- The significance of Variations of Bilirubinemia. *Archiv of Pathol. and Labor. med.* May, 1926, p. 747.
- BILLAUDOT et MATHIEU. — Relations entre la cholestérine et la bilirubine dans les ictères. Société de Biologie, 1930, p. 878.
- BINET (L.). — Les effets de l'hyperthermie provoquée. *Presse médicale*, 9 décembre 1933, p. 1987.
- BISCONS et ROUZAUD. — Variations de la cholestérinémie chez les hépatiques soumis au traitement hydrominéral de Vichy. *Revue de Médecine*, 1913, p. 493.
- BLANC. — Le cholestérol. Son métabolisme. Son rôle biologique. Thèse Marseille, 1930-1931.
- BLINOFF (A.). — Cholestérinémie chez le chien. Influence de l'hyperthyroïdie et de la castration. Société de Biologie, 1930, t. CIII, p. 188.

- BONNARD. — Les lipoides et en particulier le cholestérol dans les ictères hémolytiques. Thèse Paris, 1933.
- BORGATTI. — *Il Policlin.*, 1925, t. 22, p. 480.
- BOUTARIC. — Les colloïdes et l'état colloïdal. Alcan, 1931.
- BRONSTEIN. — Etudes sur le crétinisme et l'hypothyroïdie dans l'enfance. La cholestérinémie. *The Journal of the American medical Association*, 27 mai 1933, t. C, n° 21.
- BRULÉ. — Recherches récentes sur les ictères. (Masson 1922.)
- BUGNARD. — La régulation cholestérolémique. Thèse médecine Toulouse, 1928-1929.
- BUGNARD. — Régulation cholestérolémique du poumon. *Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, janvier 1930.
- BUGNARD et SOULA. — Le cholestérol, son taux et la régulation de sa constance. *Presse Médicale*, 23 septembre 1931, p. 1395.
- CAHN et HOUGET. — Le métabolisme des glucides, lipides et protéides au cours d'hyperthermies. Société de Biologie, 10 juin 1933.
- CALUGAREANU et HENRI. — Etude de la résistance des globules rouges par la méthode de conductibilité électrique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 22 février 1902, p. 210.
- CASTAIGNE et CHAUMERLIAC. — Les azotémies extrarénales dues à une formation exagérée d'urée sanguine endogène. *Journal médical français*, septembre 1933.
- CESTAN, SENDRAIL et LABRO. — Le diagnostic de l'amylose rénale par l'épreuve du rouge congo. Soc. médicale des Hôpitaux de Paris, 16 juin 1933, p. 809.
- CHABROL. — Les ictères (Masson), 1932.
- CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD. — Recherches sur l'élimination de la cholestérine par le foie. Soc. médicale des Hôp. de Paris, 1924, p. 1145.
- CHAUFFARD, LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — Evolution de la cholestérinémie chez les typhiques. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 14 janvier 1911, t. 70, p. 70.
- Evolution de la cholestérinémie au cours des infections aiguës. *Semaine Médicale*, 6 décembre 1911.

- Les lipoides en pathologie. Lipoides circulants, Lipoides fixes. Quatorzième Congrès français de médecine, Bruxelles, 1920.
- CHIRAY et PAVEL. — La vésicule biliaire. (Masson), 1927.
- CLEVERS. — Variations du taux de la cholestérinémie au cours du choc anaphylactique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1923, t. 89, p. 965.
- COLOMBIÈS. — Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme. Thèse Toulouse, 1923-1924.
- DANYSZ-MICHEL et LASKOWNICKI. — Variations du taux de la cholestérine dans le sang sous l'action de certains antiseptiques et de certains vaccins. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 91, p. 632.
- DEBRÉ (R.), GILBRIN et MESSIMY. — Néphrose lipoidique avec néphrite. Mort rapide après une phase d'amélioration conditionnée par la rougeole. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 24 novembre 1933, p. 1422.
- DEFAYE. — Contribution à l'étude clinique de la cholestérinémie. Thèse Bordeaux, 1912.
- DEGKWITZ. — Lipoïde und Ionen. Dresde, 1933 (Steinkopff).
- DEZANI. — Recherches sur la cholestérine. *Archivio di Farmacologia sperimentale*, janvier 1914.
- DUCLAUX. — Les colloïdes (Gauthier Villars), 1929.
- DUCCESCHI. — *Archivio di Fisiol.*, 1915, t. 8, p. 417.
- DUFOUR (V.). — L'hypocholestérinémie dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Soc. de Pathol. exotique, 8 mars 1933.
- DUPÉRIÉ (R.). — Recherches sur l'évolution cytologique des hémothorax traumatiques par projectiles de guerre. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 22 décembre 1916, p. 2339.
- DUVOIR, LAUDAT, POLLET et BERNARD (J.). — Un cas d'anasarque aiguë pratiquement pure. Soc. Méd. Hôp. Paris, 28 avril 1933, p. 540.
- ELTON. — Latent jaundice in Lobar pneumonia. *Michigan St. Méd. Soc. Journ.*, XXVIII, juin 1929, p. 451.

- Ictérus index in Lobar Pneumonia. *New England. Journ. of Méd.*, 26 septembre 1929, n°. 201, p. 611.
- ENGEL. — Klinische Untersuchungen über den Refraktions-Koeffizienten des Blutserums *Berlin. Klin. Wochenschrift*, 27 mai 1907, p. 653.
- ETIENNE, JOLLY et MONDELANGE (M^{lle}). — La cholestérinémie dans les fièvres paratyphoïdes. *Ann. de Méd.*, 1917, p. 109.
- FAUQUÉ et MANCEAU. — Dosage des lipoides dans le sang des hépatiques et des diabétiques. *Arch. de Méd. et de Pharm. Mil.*, 1933, n 6.
- FISSINGER (N.). — Altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines infections et intoxications expérimentales. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générales*, janvier 1908.
- Le couple spléno-hépatique et son intervention dans les ictères. *Revue méd. chirurg. des Maladies du foie*, septembre-octobre 1932.
- Leçons sur les maladies du foie. Maloine, 1933, p. 25.
- FISSINGER et BRODIN. — Les indications et les résultats de la splénectomie dans les ictères. XIX^e Congrès français de médecine, 1927.
- FISSINGER et CASTÉRAN. — L'épreuve du rose bengale dans la fièvre typhoïde. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 novembre 1927, p. 1559.
- FISSINGER, CASTÉRAN et HUSSEIN IBRAHIM. — De la streptococcémie au cours des congestions pulmonaires dites grippales. *Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 13 mai 1927.
- FISSINGER et CATTAN. — Les hépatites d'élimination. *Presse Médicale*, 24 juin 1933.
- FISSINGER et WALTER. — La bilirubimétrie plasmatique. *Nutrition*, 1931, t. I, n° 3.
- L'asynergie fonctionnelle dans les petites insuffisances hépatiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 avril 1924.
- FLANDIN. — Pathogénie de la lithiase biliaire. Thèse Paris, 1912 et *Archives des Maladies du tube digestif*, 1913, t. VII, p. 255.

- FLINT. — *Américan Journal of the Médic. Sciences*, octobre 1862.
- FRECHIN. — Sur la cholestérine. Thèse Pharmacie Nancy, 1927-1928.
- FRERICHS. — *Traité des maladies du foie*. Traduction Dumesnil et Pellagot, Paris, 1862.
- FRONTY. — La cholestérine et son rôle antihémolytique. Thèse Paris, 1909.
- GARDNER et GAINSBOROUGH. — Stérols and proteins. *Bioch. Journal*, 1927, t. 21, p. 141-147.
- GARDNER et LANDER. — *Biochem. Journal*, 1913, t. 7, p. 576.
- GARNIER (M.) et CATHALA. — Les hépatites toxiques. Roger Widal Teissier, *Nouveau Traité de Médecine*, t. XVI, p. 807.
- Les hépatites infectieuses aiguës. Roger Widal Teissier. *Nouveau traité de Médecine*, t. XVI, p. 609.
- GAROFANO et DEREVICI. — Sur l'évolution de la cholestérinémie au cours du choc peptonique. *C. R. Soc. Biol.*, 19 janvier 1924, t. XC, p. 153.
- La cholestérinémie et l'azotémie pendant la soif. *Ibidem* p. 524.
- GASTOU. — Du foie infectieux. Thèse Paris, 1893.
- GAUTIER (P.). — Néphrose lipoidique et fièvre. *Arch. de Méd. des enfants*, janvier 1933. *Rev. Méd. de la Suisse romande*, mars 1933 (en collaboration avec M^{lle} Schoenau) et *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 novembre 1933, p. 1326.
- GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — L'azotémie dans les ictères par hyperhémolyse. *Paris Médical*, 8 mai 1920.
- GLAESSNER et ROSCULES. — Beeinflussung der Bakterienhämolyse, Bakterienfermente und deren Antikörper. *Zeitsch. f. experim. Pathologie und Therapie*, 1906, t. 3, p. 314-324.
- GORTER et TEN BOKKEL HINNINK. — Variations de la cholestérinémie au cours d'une infection paratyphique chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 20 juin 1914, t. 77, p. 144.

- GOVAERTS. — Physiopathologie des œdèmes. Rapport au XIX^e Congrès français de Médecine, Paris, 1927.
- GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérinémie. Thèse Paris, 1913.
- GRIGAUT et TROISIER. — Sur l'hypercholestérinémie d'origine surrénale. XIII^e Congrès français de Médec., 1912, p. 381.
- L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. *Presse Médicale*, 28 décembre 1912.
- GUILLAIN et TROISIER. — Du rôle des hémolysines en pathologie. XII^e Congrès français de Médecine, Lyon, 1911.
- GUYONNET. — Les hémolysines bactériennes. Thèse Bordeaux 1918-1919.
- HALL et RANDALL. — The acid production of *B. Welchii*. *J. i. d.*, 1922, t. 31, p. 326-333.
- HANDOWSKY, LOHMANN et BOSSE. — *Arch. f. die Gesamte Physiologie* 1925, t. 210, p. 35 à 69.
- HARTMANN. — Cholestérinémie et lithiasse biliaire. *Journ. des Praticiens*, 19 janvier 1924.
- HENES (E.). — *Proc. N. York-Pathol. Soc.*, 1913-14, t. XIII, p. 155 à 170.
- HEYMANS. — La tachycardie et la tachypnée pendant l'hyperthermie par le bleu de méthylène. *Archives inter. de Pharmacodyn. et de Thérap.*, 1923, vol. 28, p. 51.
- HEYMANS et MAIGRE. — Le bleu de méthylène, corps hyperthermisant. *Soc. de Biol.*, 1921, t. 85, p. 141. *Arch. inter. de Ph. et Ther.*, 1921, t. 25, p. 129.
- HURXTHAL. — Le cholestérol sanguin dans les affections de la thyroïde. *Archiv. int. méd.*, janvier 1933, p. 22.
- INOUYÉ, USUKI et KUROGUCHI. — Expérimentelle Untersuchungen über die Gallensteinbildung (cité par Chiray, Marcotte et Cuny, *Presse Méd.*, 7 déc. 1932).
- JOLLY. — *Traité technique d'hématologie*, t. I, p. 434.
- JOSUÉ. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. *C. R. de la Soc. Biol.*, 1903, p. 1374.
- Capsules surrénales, hypertension artérielle, athérome. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 février 1904.

- KHALATOFF. — Soc. de Pathol. de Saint-Pétersbourg, 1913, t. 20, p. 1002.
- KUSUMOTO. — Ueber den Einfluss des Toluylendiamins auf die Ausscheidung der cholesterin in der Galle. *Bioch. Zeitschrift*, 1908, t. XIII, p. 354.
- Auf den cholesteringehalt der Fäces. *Bioch. Zeitschrift*, 1908, t. XIV, p. 407.
- LAMBLING. — Précis de Biochimie (Masson), 1925.
- LANDAU. — Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Berichte des Naturforschenden Gesellschaft zu Freib. i. Br., 1913. Nebenniere und Fettstoffwechsel. *Deut. méd. Wochenschr.*, 1913.
- LANDAU et NEE (M.). — Zur Physiologie des Cholestérinstoffwechsels. *Beitr. zur Path. Anat. und Pathol.*, 1914.
- LAROCHE (G.). — Les variations de la cholestérinémie chez les thyroïdiens. *Presse Médicale*, 1929, n° 17, p. 268.
- LAVERGNE (V. DE) et KISSEL. — Hémolyse microbienne et cholestérolgénèse. Etude *in vitro*. Société de Biologie de Nancy, 14 novembre 1933.
- LAVERGNE (V. DE), KISSEL et STANKOFF. — Précipitation du cholestérol et pH. Etude *in vitro*. Société de Biologie de Nancy, 19 décembre 1933.
- LAVERGNE (V. DE) et PERRIER. — *Revue Médicale de l'Est*, 1925, p. 859.
- LAVERGNE (V. DE). — Formes cliniques des septicémies aiguës ou chroniques à virus connus ou inconnus. Rapport XIX^e Congrès français de médecine, Paris, 1927, p. 278.
- LEMIERRE et BERNARD (E.). — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. Action hypothermisante de la rétention azotée. Soc. Méd. Hôp., Paris, 4 juillet 1924.
- LEMIERRE et CATTAN. — Les néphrites azotémiques dans la fièvre typhoïde. *Paris Médical*, 18 octobre 1930.
- LEREBOULLET, DAVID et DONATO. — La cholestérinémie au cours de la diphtérie. *Paris Médical*, 2 juin 1928; *Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*, mars 1928. Thèse Donato, Paris, 1930.

- LEULIER. — Notes sur les stérols animaux et végétaux. *Archiv. de Médecine et de Pharmacie militaires*, 1930.
- LEURET et TRAISSAC. — Evolution de la formule leucocytaire et de la cholestérolémie dans l'intoxication expérimentale du chien par la toxine diphtérique. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1932, t. CX, p. 200.
- LINOSSIER. — Rôle des lipoides dans l'infection et dans l'immunité. 14^e Congrès français de Médecine. Bruxelles, 1920.
- LOEB. — Les protéines (Alcan), 1924.
- LOEPER, DECOURT et GARCIN. — Les déchets soufrés de l'hémolyse. *Presse médicale*, 1928.
- LOEPER et MERKLEN. — Le soufre du sang et la pigmentation dans la septicémie à *Perfringens*. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 7 juillet 1933, p. 963.
- LOEPER, SOULIÉ et TONNET. — L'action du traitement thyroïdien sur l'équilibre protéique du sang des hypothyroïdiens. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 8 décembre 1933, p. 1509.
- MACHEBŒUF. — Recherches sur les lipides, les stérols, les protéides du sérum et du plasma sanguins. Thèse « Sciences », Paris, 1928.
- MAGNE, MAYER et PLANTEFOL. — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires: le dinitrophénol 1-2-4. *Annales de Physiologie*, 1932, n° 1.
- MARIE (A.-C.). — *Ann. Institut Pasteur*, 1923, t. 37, p. 926.
- MAURIAC, FERRÉ et DEFAYE. — Sur la quantité de cholestérine contenue dans certains liquides normaux ou pathologiques. *C. R. Société de Biologie*, 1912, t. II, p. 143.
- MAURIAC. — Les effets de la saignée sur la cholestérinémie du lapin. *C. R. Société de Biologie*, 1912, t. II, p. 675.
- MAURIAC, FERRÉ et DEFAYE. — Contribution à l'étude comparée du pouvoir hémolysant du sérum (hétérolysine) et de sa teneur en cholestérine. *C. R. Soc. de Biol.*, 1912, t. I, p. 807.

- MAURIAC et SERVANTIÉ. — Production expérimentale d'hypercholestérolémie chez le lapin en état de néphrite chronique à l'urane. *C. R. Société de Biologie de Bordeaux*, 15 novembre 1933, p. 1105.
- MELNOTTE. — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 décembre 1928.
- NOGUCHI. — To the influence of tissues cholesterin and cholesterol-ethers upon the production of tetanospasmin and tetanolysin in fluid cultures. *Proced. of the N.-Y. Pathological Society*, mars 1907.
- The antihemolytic action of the blood sera, and cholesterol upon agaricin, saponin and tetanolysin. *Bull. Médic. de l'Université de Pensylvanie*, t. 15, n° 9, p. 327.
- Pouvoir antitoxique et antihémolytique de la cholestérine. *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1902, t. XXII, p. 337; *Stud. Rockefeller Institut*, 1906, t. V; *Journal of experiment. Medicin*, 1906; *Biochemisch. Zeitschrift*, 1906, t. VI, p. 349.
- NOLF. — Les hémolysines au point de vue expérimental. *Congrès français de Médecine*, Lyon, 1911.
- OBAKEVICH. — Russk. Vrach. St-Pétersbourg, 1913.
- ORLOWSKI. — Recherches sur la cholestérinémie. *Ann. de Médecine*, 1927, t. 2, p. 286.
- PARHON (C.-J.) et PARHON (M.). — Sur les relations de la cholestérinémie avec les fonctions endocrines. *C. R. Soc. Biol.*, 19 janv. 1924, t. XC, p. 150.
- PARHON, DEREVICI (H.) et DEREVICI (M.). — Action de la saignée et d'une injection unique de parathormone de Collip sur la calcémie, la glycémie et la cholestérinémie des animaux normaux, éthyroïdés ou hyperthyroïdés. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 437.
- PARHON (C.-J.) et DEREVICI (H.). — Sur le syndrome se développant après ablation simultanée expérimentale de la thyroïde, des parathyroïdes et des testicules. Durée de survie et modifications chimiques du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIV, p. 441.

- PORAK. — La cholestérinémie dans le paludisme. *C. R. Soc. Biol.*, 13 avril, 1918, p. 311.
- PORGES et NEUBAUER. — *Biochem. Zeit.*, 1908, t. VII, p. 152.
- POTTER (DE). — Le diagnostic de la grossesse par l'épreuve biochimique de la cholestérinémie hormonale. *C. R. Société belge de Biologie*, 24 juin 1933, p. 1541.
- PRIBRAM. — Ueber den Cholesteringehalt des Blutes Gesunder und Kranker. *Prag. medic. Wochenschrift*, 1912, t. XXXVII, p. 205.
- REICHER. — *C. R. deuts. Kongr. f. inn. Med.*, 1913, t. 30, p. 155.
- ROBERT. — Quelques taux du cholestérol sanguin chez des bilieux hémoglobinuriques. *Soc. de Pathol. exotique*, 8 mars 1933. Résumé in *Presse Médicale*, 13 mai 1933, p. 781.
- ROGER. — L'érysipèle, in Roger, Vidal et Teissier. *Nouveau Traité de Médecine*, t. I, p. 167 et 185.
- ROGER et GARNIER. — Recherches sur l'état du foie dans l'érysipèle et les infections à streptocoques. *Revue de Médecine*, 10 février 1901.
- Des modifications anatomiques et cliniques du foie dans la scarlatine. *Revue de Médecine*, 10 mars 1900.
- ROUZAUD et CABANIS. — Variations de la cholestérinémie au cours de la vaccination antityphoïdique. *Presse Médicale*, 12 mars 1913, p. 197.
- SAINT-GIRONS. — Les albumines du sérum sanguin au cours des maladies infectieuses. Leurs variations cycliques. Thèse Paris, 1913.
- SANDELOWSKY. — Blutconcentration bei Pneumonie. *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1909, Band. 96, p. 445.
- SANTÉ-PISANI. — L'exploration directe des fonctions du duodénum. *Archives des Maladies de l'appareil digestif*, 1915, p. 521.
- SIVADJIAN. — Soufre et température. *C. R. Soc. Biol.*, 4 nov. 1933, p. 686.

- SSOKOLOFF. — *Deutsch. Arch. f. Klinische Med.*, juin 1924.
- STERN. — Ueber die klinische Bedeutung der Cholesterin in der Galle und im Blutserum. Die experimentelle Beeinflussung der Cholesterinkonzentration und des P.H. der Fistelgalle. *Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmacologie*, 1928, p. 221.
- STEWART. — *Journal of Physiology*, 1899 et 1901.
- STROE. — Variations de la cholestérinémie dans les scarlatines traitées par la sérothérapie. *C. R. Société de Biologie*, 1929, t. III, p. 142.
- TRIFON. — Hyperthyroïdisme et castration ovarienne. Sérocalcémie et sérocholestérinémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. CI, p. 233.
- TROENSEGAARD et KOUDAHL. — Présence de la cholestérine dans la molécule des globulines. *Zeitschrift f. Physiol. Chem.*, 1926, t. 53, p. 93-118.
- VAQUEZ. — L'hypertension. Rapport du Congrès français de Médecine, 1904.
- VAUCHER. — L'hydrémie des brightiques et des cardiaques œdémateux. Thèse Paris, 1911.
- WALLICH. — Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme. Recherches sur les albumines du sérum au cours des cirrhoses du foie. Thèse Paris, 1930.
- WAUTHIER. — Les variations de la bilirubinémie évaluée par une méthode colorimétrique. Thèse Paris, 1927.
- WEILL-HALLÉ et ABAZA. — Néphrose lipoïdique. Evolution favorable après rougeole. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 juillet 1933, p. 994.
- WEINBERG et COMBIESCO. — Lésions provoquées dans l'organisme animal par l'injection intraveineuse de toxine du bacille *Perfringens*. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. CIII, p. 1091 à 1094.
- Lésions hémorragiques causées par le bacille *Perfringens*. *Annales Institut Pasteur*, novembre 1930, t. XLV, p. 547-581.

- WERNER (G.). — Variations de la cholestérinémie et de l'urémie dans le syndrome athyroïdien expérimental. Soc. Biol., 1929, t. C, p. 928.
- WIDAL, BÉNARD et VAUCHER. — L'hydrémie chez les brightiques et les cardiaques œdémateux. *Semaine médicale*, 1^{er} février 1911, p. 49.
- WIDAL et ABRAMI. — Les ictères, in Roger, Vidal et Teissier. *Nouveau Traité de Médecine*, fascicule XVI.
- WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères hémolytiques acquis. Congrès français de Médecine, Lyon, 1911.
- YOUNG. — *Proced. Royal. Soc. Londres*, 1922, B. 93, p. 15.
- ZUNZ. — Considérations sur les lipoides et plus spécialement sur les phosphatides. 14^e Congrès français de Médecine, Bruxelles, 1920.
- Traité de pharmacodynamie spéciale (Masson), 1933.
-

Table des Matières

PRÉFACE	7
INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — <i>Hémolyse microbienne et cholestérologénèse. Etude in vitro</i>	19
<i>Première Partie.</i> — Hémolyse microbienne et cholestérologénèse	19
I. Hémolyse microbienne.....	23
II. Hémolyse par les toxines.....	38
<i>Deuxième Partie.</i> — Précipitation du cholestérol et pH.....	41
Le cholestérol disparaît, après plusieurs jours, de certains tubes de culture...	41
Cette disparition correspond à une précipitation	45
Précipitation et pH.....	48
Floculation du cholestérol et équilibre colloïdal	56
CHAPITRE II. — <i>Les variations de la cholestérolémie dans l'infection aiguë hémolytique expérimentale</i> ..	63
Chez le lapin, l'infection expérimentale détermine de l'hypercholestérolémie.....	63
A. Rôle de l'hémolyse.....	63
B. Rôle de l'hépatite.....	74

CHAPITRE III. — <i>Les variations de la cholestérolémie dans les infections aiguës dues aux microbes hémolytiques, chez l'homme</i>	91
Etude du tracé.....	91
Hypocholestérolémie et fièvre.....	96
Hypothèses sur le mécanisme d'action de la fièvre.	108
Hypercholestérolémie du début et de la fin. Rôle de l'hémolyse et de l'hépatite.....	115
CONCLUSIONS	123
BIBLIOGRAPHIE	127
